UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

Année 1970 N° 123

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE SCHWARTZ-BARTTER

(A propos de 3 nouvelles observations)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en JUIN 1970

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Francis BESSE

Ancien externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

MEMBRES DU JURY	MM.	DELAUDE	Président
		BOULARD	
		RASCOL	Assesseurs
		ALBARÈDE	
		LE TALLEC	Suppléant

R I

IMPRIMERIE

4, place de la Daurade

31 - TOULOUSE

1970

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE SCHWARTZ-BARTTER

(A propos de trois nouvelles observations)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

Année 1970 N° 123

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE SCHWARTZ-BARTTER

(A propos de 3 nouvelles observations)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en JUIN 1970

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Francis BESSE

Ancien externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

MEMBRES DU JURY	MM.	DELAUDE	Président
		BOULARD RASCOL	Accesseurs
		ALBARÈDE LE TALLEC	Suppléant

R I

IMPRIMERIE

4, place de la Daurade

31 - TOULOUSE

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.. .. .. MM. LAZORTHES.
1er Assesseur.. .. .. MONNIER.
2e Assesseur.. .. .. BREUILLAUD.
Doyens honoraires.. .. .. .. GORCE.
CALVET.
BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS. BUGNARD. CALMETTES.
TAPIE. VINCENT. THOMAS
DELAS. MOREL. DULUCQ
RISER. BOUISSET. LAGROT.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog. . MM. MERIEL
Clinique Médicale Sud.. .. GADRAT.
Clinique Chirurgicale.. .. .. ESCAT Jean
Cliniq. Chirurgic. et Gynécol. FABRE, Pierre.
Clinique Chirurgicale et du Cancer.. .. .. GRIMOUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique. .. .. .. PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique.. RIEUNAU.
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc. ENJALBERT.
Cliniq. des Mal. cut. et syph. BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin. LHEZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses. N...
Clinique des Maladies Infantiles et Puériculture.. .. SOREL.
Cliniq. Méd. de la Prem. Enf. BARDIER.
Clinique de Neuro-chirurgie.. LAZORTHES.
Cliniq. Neurolog. et Psychia- GERAUD.
Clinique Obstétricale.. .. .. PONTONNIER.
Clin. Odonto-Stomatologique. CADENAT.
Clinique Ophtalmologique. .. N.....
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale.. .. .. .. CALVET.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie. DELAUDE.
Clinique Rhumatologique.. .. RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale.. JAHIER.
Anatomie.. .. .. BASTIDE
Anatomie Appliquée.. .. .. .. POULHES.
Anatomie Pathologique.. .. FABRE, Jacques.
Anesthésie et réanimation .. LARENG.
Bactériologie et Virologie. .. ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A.. .. AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B.. .. BRU.
Chimie Biologique.. .. .. .. VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologique.. .. .. MARQUES.
Embryologie Générale. .. .. BROUSSY, Jean.
Hématologie.. .. .. RUFFIE, Jacques.
Histologie.. .. .. BIMES.
Hydrologique Thérap. et Clim. DARNAUD.
Hygiène et Médecine Sociale. MONNIER.
Médec. Lég. et Méd. du Trav. PLANQUES.
Immunologie .. .. DUCOS.
Pathologie Chirurgicale.. .. DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim. SENDRAIL.
Pathologie Médicale.. .. .. RIBAUT.
Physiologie. .. .. LAPORTE, Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie.. .. .. BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médicale.. .. .. LAPORTE, Jacques
Thérapeutique. .. .. DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique.. .. MM. BOUISSOU.
Biochimie Médicale.. .. .. DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie. .. GUILHEM.
Maladies Infectieuses. .. .. ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie. .. .. CLAUX.
Pathologie Médicale.. .. .. BOULARD.
Physiologie. .. .. MONTASTRUC.
Physiologie. .. .. BESSOU
Physique Médicale. .. .. .. COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique.. .. MM. FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie.. .. .. LARENG, Mme
Biochimie Médicale.. .. .. VALDIGUIE, Pierre.
Chirurgie Générale.. .. .. GEDEON.
SARRAZIN.
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.. .. .. .. MM. ESCHAPASSE.
Electro-Radiologique.. .. .. PONS.
Electro-radiologique.. .. .. ROULLEAU.
Médecine générale et thérapeutique .. .. BOLLINELLI
Ophtalmologie.. .. .. DEODATI.
Pédiatrie.. .. .. DALOUS.
Neuro-Chirurgie.. .. .. ESPAGNO, Jacques.
Médecine Générale et Thérapeutique.. .. .. SUC.
Pédiatrie .. .. REGNIER.
Chirurgie Générale.. .. .. RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie.. .. .. ESTRADE.
Médecine générale et thérapeutique .. .. BES.
Pathologie Expérimentale.. .. GLEIZES.
Médecine Générale.. .. .. .. ARLET, Jacques.
Thér., Réan. méd., Rééduc. font. et Hydr. .. .. SALVADOR M.
Radiologie.. .. .. COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. ALBAREDE J.-L.
Pédiatrie génétique médicale. ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale. .. .. .. ESCAT Jean
COSTAGLIOLA
Orthop., Traum., Chir. Plast. et Reconstr. .. .. UTHEZA Guy
Urologie.. .. .. PONTONNIER P.
Histol., Embryol., Cytogénét. SOLEILHAVOUP J.-
Biophysique.. .. .. GUIRAUD Robert
Physiologique.. .. .. PAGES Bernard
Parasitologie.. .. .. LARROUY
Im. Hémat. Mal. du Sang. .. BIERME Robert
Anatomie et organogénèse. . JUSKIEWENSKI S.

AGREGES

Médecine Générale.. .. .. MM. CALAZEL.
RASCOL.
Chirurgie Générale.. .. .. LE TALLEC.
GAUBERT.
Dermatologie et Syphiligraphie. DUPRE.
Hydrologie.. .. .. DENARD.
Médecine Légale.. .. .. .. GREZES-RUEFF.
Neurologie et Psychiatrie. .. GAYRAL.
Obstétrique. .. .. ESPAGNO, Guy.
Ophtalmologie.. .. .. BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale. .. .. .. MM. SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale.. .. DIEULAFE.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie .. .. M. LABOUCARIE.

SECTION PHARMACIE

Botanique et Cryptogamie. .. N.....
Chimie Analytique. .. .. .. MM. PITET.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène Industrielle. BOURBON.
Chimie Pharmaceutique.. .. BLANC.
Microbiologie.. .. .. BREUILLAUD.
Pharmacie Chimique et Pharmacodynamie.. .. .. .. CAUJOLLE.
Pharmacie Galénique et Matière Médicale.. .. .. .. STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie Pharmaceutique.. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.. .. .. M. COUTURIER.
Sciences Naturelles.. .. .. Mme CAUJOLLE.
Toxicologie.. .. .. M. BROUSSY, Georges.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie Organique.. .. .. .. MM. BERTRAND.
Zoologie.. .. .. GAYREL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique.. .. .. Mme LASCOMBES.
Microbiologie .. .. MICHEL Georges.
Pharmacodynamie .. .. .. CROS Jean.
Physiologie .. .. DUMAS Jean-Claude.
Pharmacie galénique .. .. .. ROUFFIAC Robert.
Chimie biologique .. .. .. SOULA Georges.
Toxicologie .. .. MALBOSC Robert

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.. .. .. M. ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

En témoignage de reconnaissance.

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. DELAUDE

Professeur de Clinique Pneumophtisiologique

Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'intérêt bienveillant qu'il nous a toujours manifesté.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BOULARD

Professeur à la Faculté,

Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de remerciement pour le temps d'externat passé dans son service.

Monsieur le Professeur RASCOL

Professeur agrégé à la Faculté.

En témoignage de mon respect et de ma vive reconnaissance pour la qualité de son enseignement.

Monsieur le Professeur LE TALLEC.

Professeur agrégé à la Faculté.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur ALBARÈDE

Maître de Conférences

agrégé de Pneumophtisiologie.

Médecin des Hôpitaux

Nous tenons à l'assurer de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre thèse.

A Monsieur G. DUTAU

Interne des Hôpitaux de Toulouse

Il nous a apporté une aide aussi efficace qu'amicale dans la réalisation de cette thèse. Nous l'en remercions bien vivement.

Au Docteur J. COTONAT

Chef de Travaux à la Faculté.

Qui a eu la charge de tous les dosages biologiques. Sincères remerciements.

A TOUS MES MAITRES D'EXTERNAT

PLAN

INTRODUCTION - HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER : Rappel sur le métabolisme de l'eau et la physiologie de l'hormone antidiurétique.

CHAPITRE II : Observations personnelles.

CHAPITRE III : Revue générale de la littérature :

A) Données étiologiques.

B) Données cliniques.

C) Données biologiques.

I) Anomalies électrolytiques statiques.

II) Epreuves dynamiques.

III) Mise en évidence directe de l'hypersécrétion de vasopressine.

D) Données évolutives.

CHAPITRE IV : Physiopathologie :

A) Physiopathologie du trouble hormonal.

I) Sécrétion inappropriée d'un matériel antidiurétique.

II) Origine de la sécrétion.

III) Nature de la substance sécrétée.

B) Physiopathologie du trouble biologique.

I) Troubles plasmatiques.

II) Troubles urinaires.

CHAPITRE V : Problèmes nosologiques.

A) Hypervasopressinismes autonomes.

B) Hypervasopressinismes réactionnels.

C) Hypervasopressinismes secondaires à une atteinte de l'appareil régulateur de la sécrétion neurohypophysaire.

CHAPITRE VI : Conclusions pratiques : le diagnostic et le traitement.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Le syndrome de Schwartz-Bartter est un syndrome paranéoplasique endocrinien réalisant le tableau d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Du point de vue clinique, il est caractérisé par des signes d'intoxication par l'eau : asthénie, anorexie, vomissements, diarrhée parfois, avec, presque toujours, des troubles psychiques.

Du point de vue biologique, il se distingue par la survenue, en l'absence d'atteintes cardiaques, hépatiques, rénales ou surrénales, d'une hyponatrémie parfois très importante, d'une hypo-osmolarité plasmatique avec hemodilution variant proportionnellement à la natrémie, et, paradoxalement, d'une hypernatriurièse avec hypertonicité des urines et clearance de l'eau libre négative.

Du point de vue étiologique, il est en règle le fait du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, curieusement responsable de la majorité des syndromes paranéoplasiques. Cependant, d'autres néoplasies ont été rendues responsables du tableau hypersécrétion d'hormone antidiurétique : cancer duodénal, cancer pancréatique, thymone, réticulosarcome.

Du point de vue thérapeutique, enfin, la correction des anomalies tant cliniques que biologiques n'est possible que par la restriction hydrique, l'administration d'une grande quantité de sodium ou de corticoïdes étant incapable de réduire ces troubles.

Ce syndrome est tout particulièrement intéressant par son caractère privilégié dans l'étude du métabolisme de l'eau et du sodium. Sa connaissance a, de plus, permis de préciser différents mécanismes d'action de l'hormone antidiurétique. Il constitue, enfin, un état favorable à la compréhension des divers facteurs intervenant dans la sécrétion du système rénine-angiotensine-aldostérone et dans celle du troisième facteur.

Dans ce travail, réalisé à propos de trois observations de syndrome de Schwartz-Bartter recueillies dans le service de Pneumologie du Professeur DELAUDE, nous avons effectué une revue générale de la littérature mondiale, puis nous avons analysé les différents problèmes physiopathologiques, nosologiques et diagnostiques posés par ce syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

HISTORIQUE

En 1938, WINKLER et CRANKSHAW décrivent pour la première fois des désordres électrolytiques, en particulier une hypochlorémie associé à une hyponatrémie, chez des tuberculeux pulmonaires. Parmi ces malades se trouve un sujet atteint de carcinome bronchique (339).

Dix-huit ans plus tard, CHARATAN et BRIERLEY notent chez trois hommes porteurs de cancer brocho-pulmonaire anaplasique à petites cellules des troubles mentaux d'apparition brutale : confusion, changement de caractère, insociabilité, dépression. L'autopsie, dans les trois cas, ne révéla aucune métastase cérébrale, ni macroscopique, ni microscopique. Aucune étude électrolytique n'est rapportée (66).

En 1957, SCHWARTZ et BARTTER rattachent l'hyponatrémie et les troubles psychiques observés chez deux malades atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à une hypersécrétion d'hormone antidiurétique. Ils définissent alors les critères biologiques du syndrome et schématisent son exploration métabolique (281).

Depuis 129 cas, à notre connaissance, ont été publiés dans la littérature mondiale. Les premières observations française sont dues à ROUMAGOUX (269), LINQUETTE (203) et BRICAIRE (52).

Avant d'entreprendre l'étude de ce syndrome, nous pensons nécessaire, pour sa compréhension, de faire un rappel du métabolisme de l'eau et de la physiologie de l'hormone antidiurétique.

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LE METABOLISME DE L'EAU ET DE LA PHYSIOLOGIE DE L'ADH

L'eau joue un rôle capital dans l'organisme par sa masse et par ses propriétés physico-chimiques. Elle représente 50 à 70 % du poids corporel et constitue le solvant unique de l'économie.

L'eau totale comprend deux compartiments, cellulaire et extra-cellulaire, séparés par la membrane cellulaire. Ces deux secteurs possèdent une structure électrolytique différente, l'eau et le sodium y étant répartis de façon inégale.

Leur régulation est sous la dépendance d'une double action hormonale : l'aldostérone, régissant les mouvements du sodium, est l'hormone essentielle du compartiment extra-cellulaire; l'ADH, réglant les mouvements de l'eau, est l'hormone du compartiment cellulaire.

I. — REPARTITION DE L'EAU DANS L'ORGANISME

I) *Le compartiment extra-cellulaire.*

Le compartiment extra-cellulaire représente 20 % du poids corporel. Il est subdivisé en deux secteurs, plasmatique et interstitiel, séparés par la membrane capillaire.

a) *Le secteur plasmatique.*

Le secteur plasmatique équivaut à 5 % du poids corporel. L'eau plasmatique comporte des électrolytes et des protéines en solution. L'électrolytémie globale est d'environ 310 meq/litre qui se répartit entre 155 meq d'anions et 155 meq de cations.

— le sodium (140 meq/l est le cation principal de l'organisme alors que le potassium (5 meq/l), le magnésium (2 à 3 meq/l) et le calcium (5 meq/l) ont une faible concentration.

— Le chlore (103 meq/l) et l'ion bicarbonate (27 meq/l) sont les anions principaux.

— Les protéines sont au taux de 70 gr/litre. Leur taux donne un reflet de la concentration plasmatique.

b) *Le secteur interstitiel.*

Le secteur interstitiel comprend l'eau des espaces inter-cellulaires à laquelle on rattache la lymphe, les liquides synoviaux, le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse, l'eau d'imbibition de l'os, du tissu conjonctif et l'eau trans-cellulaire.

Il est évalué à 15 % du poids corporel. Sa composition est celle d'un ultra-filtrat plasmatique ; le taux des protides est faible, ce qui explique la teneur un peu plus faible en sodium (132 meq/l) et un peu plus forte en chlore (110 meq/l) selon la loi de DONNAN.

2) *Le compartiment cellulaire.*

Le compartiment cellulaire représente environ 50 % du poids corporel. Le cation principal est le potassium (115 meq/l). Le taux de magnésium est à 35 meq/l et le sodium à 20 meq/l.

Parmi les anions, les phosphates occupent une place importante (80 meq/l), puis les sulfates (20 meq/l), les acides organiques (20 meq/l), les bicarbonates (12 meq/l), et le chlore (6 meq/l).

Les protides représentent un pouvoir ionique variable, selon le pH, de 30 meq/l environ.

II. — REGULATION DU METABOLISME DE L'EAU

I) *Régulation des différents compartiments entre eux.*

La régulation de la répartition interne de l'eau est assurée essentiellement par la pression osmotique et la pression onchotique.

a) *Mouvements de l'eau entre secteur plasmatique et secteur interstitiel.*

Ces mouvements, à travers la membrane capillaire, obéissent à la loi de Starling : deux forces sont en présence :

— la pression hydrostatique qui tend à chasser l'eau hors du capillaire;

— la pression onchotique, développée par les protéines plasmatiques qui tend à l'y retenir.

b) *Mouvements de l'eau entre compartiment extracellulaire et compartiment cellulaire.*

Le transfert de l'eau s'effectue selon les lois de l'Osmose à travers la membrane cellulaire. L'eau passe du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré. Ainsi une hypertonie extra-cellulaire provoque une deshydratation cellulaire; à l'inverse, une hypotonie extra-cellulaire provoque une hyper-hydratation cellulaire.

La pression osmotique extra-cellulaire est représentée surtout par les électrolytes. L'osmolarité plasmatique totale ou pression osmotique totale est de 308 milli-osmoles par litre; à lui seul, le sodium assure une force osmotique de 155 milli-osmoles/litre.

La pression osmotique est mesurée par cryoscopie. La pression osmotique efficace, une fois retranchées

les valeurs osmotiques de l'urée et du glucose, est évaluée à 297 mosm/l. On peut également obtenir une valeur approchée de l'osmolarité par la formule :

(Na + K) 2 + 9 où Na et K sont exprimés en meq/l.

La mesure de l'osmolarité plasmatique permet d'apprécier l'état d'hydratation du compartiment cellulaire. En pratique, cependant, la valeur de la natrémie permet d'évaluer l'hydratation cellulaire; une hyponatrémie traduit une hyperhydratation cellulaire; une hypernatrémie est l'indice d'une deshydratation cellulaire.

2) *Régulation du capital hydrique.*

La régulation du capital hydrique est assurée par l'équilibration entre les apports (exogènes, fournis par les boissons, et endogènes, provenant des réactions métaboliques) et les pertes (urinaires, cutanées, digestives et pulmonaires).

a) *Régulation des apports.*

Elle est assurée par la SOIF qui résulte d'un double mécanisme :

— sensation subjective de sécheresse buccale;

— stimulation des osmorécepteurs hypothalamiques.

Le mécanisme de cette régulation est représenté par la deshydratation cellulaire secondaire à l'hypertonie extra-cellulaire ; la deshydratation cellulaire détermine la soif et l'ingestion d'eau.

b) *Régulation des sorties.*

Elle se fait par le rein : l'élimination urinaire est sous la dépendance de deux facteurs hormonaux :

— directement de l'ADH; nous y reviendrons;

— indirectement de l'aldostérone : sécrétée au niveau de la zone glomérulée du cortex surrénal, cette hormone contrôle la réabsorption du sodium au niveau

de la branche ascendante de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du tube collecteur. Cette rétention de sodium s'accompagne d'une rétention aqueuse : l'aldosterone participe ainsi au maintien du capital hydrique. Sa sécrétion est sous la dépendance :

— du rapport plasmatique Na/K qui agirait directement sur la zone glomérulée;

— d'une hypovolémie qui entraîne la libération de rénine qui transforme l'hypertensinogène en angiotensine I, puis angiotensine II, laquelle augmente les résistances périphériques et stimule la sécrétion d'aldostérone.

III. — PHYSIOLOGIE DE L'HORMONE ANTIDIURETIQUE (ADH).

L'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine est l'un des deux polypeptides sécrétés par la post-hypophyse.

C'est en 1942 que Van Dyke isola à partir de la post-hypophyse de bœuf une protéine pure, ayant un poids moléculaire de 30 000 et possédant des propriétés antidiurétiques, pressives et un pouvoir de contraction des fibres utérines.

De cette molécule protéique, Du Vigneaud a extrait en 1953 deux polypeptides, la vasopressine et l'ocytocine, responsables de l'activité biologique des extraits bruts.

La vasopressine est l'appelation pharmacologique conventionnelle de l'hormone antidiurétique. Le terme d'antidiurétique évoque l'intervention physiologique du polypeptide (22).

I) *Nature.*

La vasopressine est un octapeptide. Elle peut être schématiquement représentée (fig. n° 1) avec une partie cyclique et une partie linéaire.

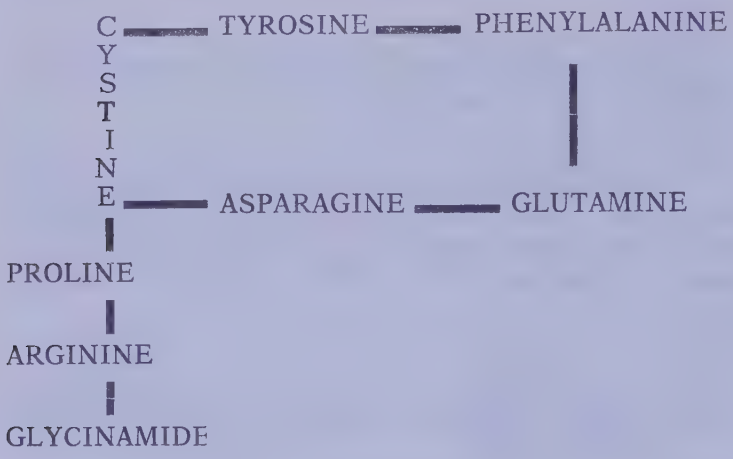


Fig. n° 1 : Structure chimique de la vasopressine

L'ocytocine diffère de la vasopressine par deux acides aminés : la phénylalanine est remplacée par l'isoleucine et l'arginine par la leucine.

Ces peptides ont une structure biochimique identique chez la plupart des mammifères; ainsi la vasopressine du bœuf est identique à celle de l'homme. Cependant, chez le porc de même que chez l'hippopotame, l'arginine est remplacée par la lysine : il s'agit de la lysine-vasopressine, très utilisée en pratique médicale.

Le thioglycholate de sodium, capable de rompre le pont disulfure de la cystine, provoque l'inactivation de la vasopressine. L'inactivation est également obtenue par la trypsine qui fait disparaître le groupe glycinamide terminal de la chaîne latérale (22).

2) *Rôle.*

« L'activité essentielle de la vasopressine consiste à adapter la réabsorption tubulaire de l'eau en fonction de l'état d'hydratation interne » (A. Baisset) (22). A des

doses supérieures aux doses antidiurétiques, elle a des effets extra-renaux.

a) *Effets renaux.*

1) *Action sur la réabsorption hydrique.*

L'hormone antidiurétique favorise la réabsorption facultative de l'eau dans le segment distal du tube rénal.

On sait, en effet, que la réabsoption de l'eau et des électrolytes s'effectue de deux façons :

— dans le tube proximal, la plus grande partie du sodium et de l'eau (80 %) est réabsorbée de façon obligatoire, passive et iso-osmotique.

— dans le tube distal, la réabsorption des électrolytes est facultative et active.

Dans l'anse de Henlé, constituée d'une branche descendante grêle qui plonge dans la médullaire et d'une branche ascendante large qui regagne la corticale, les phénomènes physiologiques s'expliquent par la théorie du contre-courant. Cette disposition permettrait des échanges d'eau et de substances dissoutes entre les deux branches.

A sa sortie du tube proximal, l'urine est isotonique. Elle devient progressivement hypertonique en parcourant la branche descendante de l'anse de Henlé, par passage d'eau vers la médullaire et diffusion intratubulaire du sodium qui résulte de l'augmentation du gradient osmotique au fur et à mesure que cette branche s'enfonce dans la médullaire.

Dans la branche ascendante du tube de Henlé, l'urine, au début hypertonique, subit une réabsorption active du sodium qui provoque une augmentation du gradient osmotique dans la médullaire. L'urine qui arrive dans le tubule distal est donc hypotonique.

Enfin, dans le tube distal, situé dans le cortex rénal qui est isotonique, l'urine redevient sensiblement isotonique par réabsorption de l'eau. Cette réabsorption s'accentue dans le tube collecteur qui redescend dans la médullaire hypertonique.

L'ADH agit sur les cellules du tube collecteur et, peut-être également, sur les cellules du tube distal. Elle augmenterait la perméabilité cellulaire pour l'eau. Diverses hypothèses ont été avancées pour expliquer cette accroissement de la perméabilité :

— augmentation de la production de 3'5' AMP cyclique par activation de l'adenyl-cyclase (HANDLER et ORLOFF);

— activation de la dépolymérisation des mucopolysaccharides intercellulaires (GINETZINSKY);

— augmentation du diamètre des pores intermembranaires.

Quoi qu'il en soit, en l'absence d'hormone antidiurétique, l'urine définitive est hypotonique par suite d'une rétention hydrique relative dans la portion distale du tube renal. Une certaine partie de l'eau filtrée peut s'échapper, virtuellement libre d'électrolytes dans l'urine. La clearance de l'eau libre est alors positive.

Inversement, en présence d'hormone antidiurétique, l'urine définitive est isotonique ou hypertonique. L'organisme récupère un certain volume d'eau. La clearance de l'eau libre est négative.

2) *Action sur l'élimination électrolytique.*

L'hormone antiduirétique paraît accroître l'excrétion urinaire de sodium, de potassium, de chlore, et parfois de CO3H, dans diverses conditions, et, tout spécialement, dans le cas de deshydratation par surcharge saline sans apport compensateur d'eau pure. BAISSET et MONTASTRUC ont pu montrer l'effet natriurétique de la vasopressine chez l'homme buvant de l'eau de mer et chez l'animal deshydraté par l'alcool ou par le séjour en atmosphère

chaude (15, 18, 20). Ces auteurs ont également constaté cet effet chez des alcooliques soumis à des injections d'extraits post-hypophysaires (16). Cependant, cet effet natriurétique ne s'observe pas dans les conditions physiologiques, lorsque les besoins en eau sont normalement couverts (22).

b) *Effets extra-rénaux.*

A coté de cette action rénale de l'ADH, de nombreuses actions ont été décrites, mais ces effets ne se manifestent que pour des doses supérieures aux doses antidiurétiques. C'est ainsi que l'on a pu observer :

— une réduction des sécrétions salivaires, gastriques et pancréatiques;

— une augmentation de l'absorption intestinale de l'eau et du sodium;

— un effet intestino-moteur;

— une contraction du muscle lisse de tous les segments de l'arbre artériel, des capillaires et des veinules;

— une bradycardie;

— une action hypoglycémiante;

— la stimulation de la production d'ACTH.

3) *Régulation.*

La vasopressine, synthétisée au niveau des noyaux hypothalamiques, est sécrétée sous l'influence de quatre types de facteurs, osmotiques, volumétriques, thermiques et neurovégétatifs.

a) *Facteurs osmotiques.*

Ils jouent le rôle le plus important par une intervention permanente qui entretient un véritable « tonus antidiurétique ».

La baisse de l'osmolarité plasmatique inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique. L'augmentation secondaire de la diurèse rétablit une osmolarité plasmatique normale. En clinique, le test de surcharge hydrique permet d'abaisser l'osmolarité plasmatique et de freiner la sécrétion de vasopressine.

Inversement, l'hyperosmolarité, telle celle induite par l'administration de sérum salé hypertonique, stimule la sécrétion de principe antidiurétique. La diurèse est ainsi réduite et la retention hydrique ramène l'osmolarité plasmatique à la normale.

La sécrétion d'hormone antidiurétique est sensible à des variations minimes de l'osmolarité plasmatique, de l'ordre de 1 %, c'est-à-dire de 3 milliosmoles/litre. Ces variations agissent sur les osmorécepteurs que VERNEY localise dans le plancher du 3e ventricule. Ces récepteurs n'agiraient pas sur la sécrétion de vasopressine (qui est continue) mais sur la libération de l'hormone par la post-hypophyse.

b) *Facteurs volumétriques.*

Une augmentation de la volémie sans changement de l'osmolarité plasmatique inhibe la libération de l'hormone antidiurétique. A l'inverse, la réduction du volume extra-cellulaire provoque une élévation du taux de l'ADH circulante.

Les variations de la volémie sont enregistrées au niveau des barorécepteurs carotidiens ou aortiques et au niveau des volo-récepteurs de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires. Les voies afférentes sont constituées par le glosso-pharyngien pour les baro-récepteurs et par le pneumogastrique pour les volorécepteurs.

c) *Autres facteurs.*

De nombreux facteurs interviennent également en général de façon directe, au niveau des centres.

L'augmentation de la chaleur ambiante favorise la libération de la vasopressine. La douleur, les émotions,

l'anxiété et la peur la stimulent également. Inversement, le froid diminue le taux de concentration plasmatique d'ADH.

Parmi les substances médicamenteuses qui favorisent la libération de vasopressine, il faut citer la morphine, l'acétyl-choline, la lobéline, certains tranquillisants et anesthésiques généraux, les barbituriques.

Par contre, l'alcool éthylique et la diphenylhydantoïne sont capables d'inhiber la libération du principe antidiurétique. On utilise les propriétés freinatrices de ces deux substances dans l'exploration dynamique des syndromes d'hypervasopressinisme.

4) *Corrélations endocriniennes.*

Celles-ci s'effectuent surtout avec les hormones surrénaliennes. Le cortisol semble antagoniste de l'hormone antidurétique. En effet, sa présence diminue la sensibilité du tube rénal à l'ADH et inhibe sa libération (Linquette).

L'aldostérone agit en synergie parfaite avec l'hormone antidiurétique : elle intervient dans la réabsorption facultative du sodium et contribue ainsi à l'établissement du gradient osmotique cortico-papillaire, nécessaire à l'action de l'ADH.

5) *Effets de l'administration continue et prolongée de vasopressine.*

L'administration régulière d'hormone antidiurétique à des animaux ou à des sujets sains, normalement hydratés ou hyperhydratés, provoque un état d'intoxication par l'eau (150, 189). Le poids de ces sujets augmente; la natrémie s'abaisse et la natriurèse s'élève ; le bilan sodé se négative même si l'apport sodé est important (150).

Chez de tels sujets soumis à l'administration continue de vasopressine, la restriction liquidienne rigoureuse permet de normaliser la natrémie et fait disparaître la natriurèse paradoxale (176).

De tels désordres hydro-électrolytiques peuvent être retrouvés en clinique; c'est ainsi que, pour la première fois en 1957, SCHWARTZ et BARTTER ont décrit, chez deux malades atteints de cancer bronchique, un nouveau syndrome paranéoplasique, associant une hyponatrémie de dilution à une hyperosmolarité urinaire avec hypernatriurèse, en rapport avec une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nos observations de syndrome de Schwartz-Bartter ont été recueillies dans le service de pneumologie du professeur DELAUDE au cours de l'année 1969-1970. Deux des malades étaient atteints d'un épithelioma anaplasique bronchique à petites cellules. Le troisième était porteur d'un épithélioma bronchique épidermoïde, fait particulièrement intéressant vu la rareté de l'association de ce type de cancer avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Nous n'avons pu, en effet, réunir que deux observations semblables (46, 259) sur les 129 cas de syndrome de Schwartz-Bartter publiés dans la littérature mondiale.

OBSERVATION N° 1

Ce malade, âgé de 70 ans, gros fumeur, consulte à la fin du mois de juillet 1969 pour une asthénie profonde avec amaigrissement, dyspnée et crachats hémoptoïques. L'examen clinique est entièrement négatif en dehors d'un hippocratisme digital. La conscience est parfaitement conservée et le restera pendant toute la durée de l'évolution.

Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire peut être porté très rapidement. En effet, les radio-tomographies pulmonaires révèlent l'existence d'une opacité hilaire droite enserrant la bronche intermédiaire. La bronchoscopie permet d'observer une sténose incomplète de la bronche intermédiaire par une néoformation

d'aspect encéphaloïde, très hémorragique. La biopsie confirme le diagnostic : il s'agit d'un épithelioma anaplasique à petites cellules.

De graves perturbations hydro-électrolytiques, tout à fait latentes, sont alors observées (tableau n° 1) :

		26/9	6/10	9/10	13/10	20/10	24/10	27/10	29/10	30/10
BES	**Na**	125	135	127	118	125	127	125	126	127
	K	5,1	5,2	4,9	4	4	4,6	4	5,3	5
	Cl	92	99	91	84	85	88	81	86	92
	RA	56,7	51	59	53	54	67	62	52	52
	Ht	46	41	40	45	38	36	40	35	38
	Urée	0,50	0,36	0,36	0,34	0,44	0,46	0,48	0,50	0,56
	Protides	58	56	55	68	56	59	67	64	66
	P. osm.						271	260	270	270
BEU	**Urée**	26	8,5	15	8	19,5	25	20	14	25
	Na	102	210	147	162	185	163	168	194	128
	K	38	21	27	16	24	36	42	56	48
	Cl	7,2	12,7	9,2	9,8	11,4	11	11	14	9,4
	U. osm.						846	768	746	770
	Diurèse (cc/mn)						0,7	0,7	1,17	0,83
	C osm.						2,18	2,05	3,23	2,36
Clearance eau libre							-1,48	-1,35	-2,06	-1,53

Tableau n° 1 : Données statistiques : Etude des bilans électrolytiques et des clearances osmolaires (en milli-osmoles/litre) sous ration hydrique et sodée fixe (1 litre d'eau, 3 g de sel). Hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine; hypernatriurèse avec hyperosmolarité urinaire; clearance de l'eau libre négative.

— *du point de vue humoral,* on observe une hyponatrémie oscillant entre 118 et 135 meq/l et s'accompagnant d'une hypochlorémie d'intensité parallèle. La kaliémie n'est pas modifiée. Cette hypoélectrolytémie est responsable d'une nette diminution de l'osmolarité sanguine à 271, 260 et 270 milli-osmoles/litre.

— *du point de vue urinaire* ces troubles sont dominés par une élimination paradoxale du sodium entre

102 et 210 meq/l. Cette natriurèse est en partie responsable d'une augmentation de la concentration des urines; en effet, les densimétries fractionnées sont toujours supérieures à 1020, atteignant parfois 1035. L'osmolarité urinaire est très élevée, toujours très largement supérieure à celle du plasma et variant entre 746 et 846 milli-osmoles/litre.

— *La conséquence* de cette distorsion électrolytique est la négativité de la clearance de l'eau libre, oscillant entre —1,35 et —2,06.

Au vu de ces données statistiques, le syndrome de Schwartz-Barter est évoqué. Il convient cependant d'éliminer les autres causes d'hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine et clearance de l'eau libre négative. Une insuffisance cardiaque peut être rapidement écartée. Une atteinte hépatique sévère peut également être éliminée car le bilan hépatique est tout à fait correct avec, en particulier, une élimination de la BSP normale : 15 % à 15 minutes et 5 % à 45 minutes. Il n'existe pas non plus d'insuffisance rénale comme en témoignent l'absence d'anomalie sécrétoire à l'urographie intraveineuse et un bilan rénal satisfaisant avec, en particulier, un culot urinaire, et un compte d'Addis normaux, une créatininémie à 6 mg/l, une créatininurie à 0,59 gr/l et une clearance de la créatinine à 85,4 ml/mn. Enfin, une insuffisance surrénalienne peut être écartée devant l'absence de toute symptomatologie évocatrice et la réponse correcte du cortex surrénal au Synacthène.

Le diagnostic évoqué est alors confirmé par les épreuves dynamiques qui mettent en évidence le caractère non freinable de l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique :

— *le test à l'eau* (tableau n° 2) n'entraîne aucune élevation significative de la diurèse, aucune modification de l'osmolarité sanguine, qui reste basse, et de l'osmolarité urinaire, qui reste élevée. Il en résulte une négativité persistante de la clearance de l'eau libre.

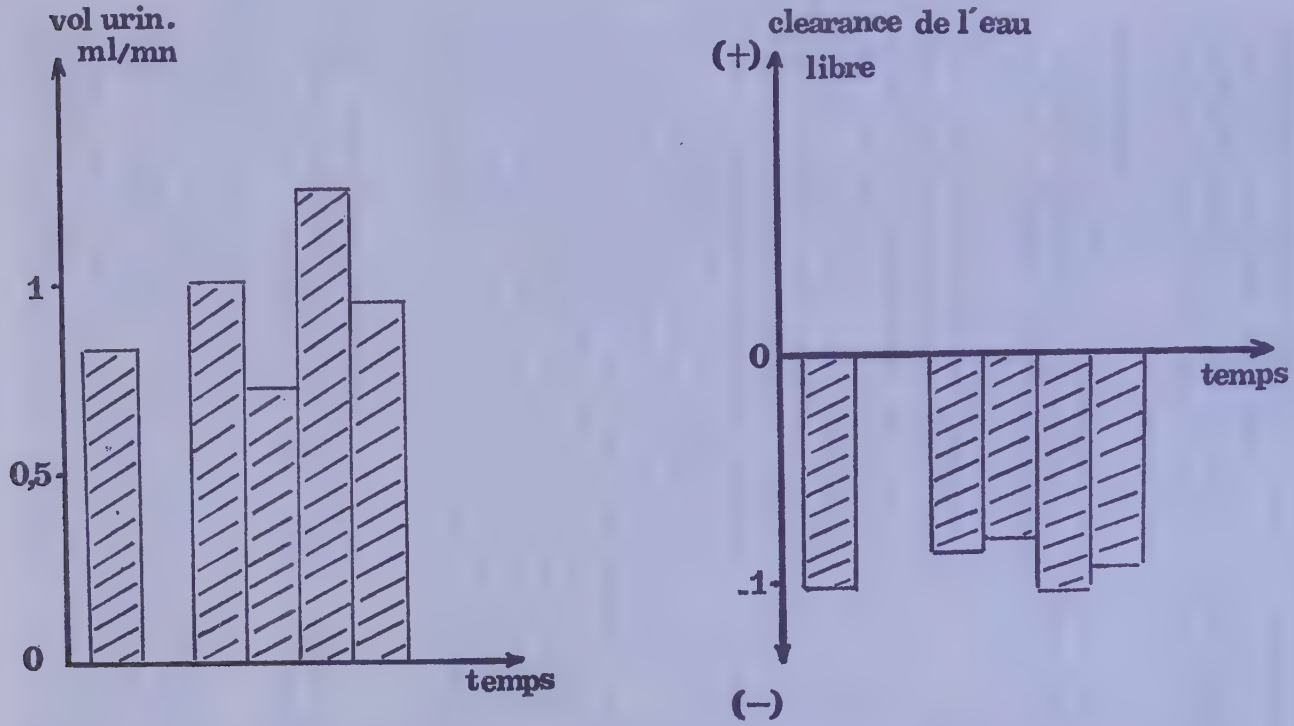


Tableau n° 2 : Test de surcharge hydrique (absorption de 800 ml d'eau en 1/2 heure). L'élimination urinaire dans les heures qui suivent le test est lente et incomplète. La clearance de l'eau libre reste négative aux alentours de — 1.

— *le test à l'alcool* (tableau n° 3) n'améliore pas de façon notable la diurèse et ne modifie pas les osmolarités sanguines et urinaires. La clearance de l'eau libre reste toujours négative, passant de —3,43 en début d'épreuve à —2 à la fin de celle-ci.

— *le test à la diphenyl-hydantoïne* (EPANUTIN®) confirme le résultat précédent : il n'y a pas d'élévation importante de la diurèse ni de modification des osmolarités (tableau n° 4).

— *le test à l'acide éthacrynique* (tableau n° 5) s'est déroulé conformément aux données de la littérature. L'injection intraveineuse de 50 mg d'acide éthacrynique couplée à la surcharge hydrique a permis d'obtenir :

- une augmentation considérable de la diurèse qui passe de 0,45 ml/mn en début d'épreuve à 20 ml/mn au bout de 30 minutes ;
- une chute importante de l'osmolarité urinaire qui devient même, au bout de 60 minutes, inférieure à celle du plasma;
- une diminution des densimétries qui se situent entre 1000 et 1010 pendant toute la durée de l'épreuve.

La clearance de l'eau libre devient positive : elle passe de —1 au début de l'épreuve à 0 au bout de 30 et 60 minutes, devient un peu négative et se positive faiblement à la fin du test.

La preuve formelle qu'il s'agissait bien d'un syndrome de Schwartz-Bartter nous fut donnée par la mesure du pouvoir antidiurétique du sérum (Dr COTONAT, Laboratoire de physiologie appliquée et de pharmacologie, Pr. BAISSET et Pr. MONTASTRUC). Cette mesure fait appel à une méthode biologique qui consiste à effectuer une surcharge hydrique chez trois rats éveillés et à étudier leur diurèse après injection intra-péritonéale chez le premier sérum physiologique, chez le second de sérum d'un sujet considéré comme normal et chez le troisième de sérum du malade. Deux mesures ont été faites (tableau n° 6). Une première, en période de rémission biologique du syndrome, n'objective pas d'activité antidiurétique anormale. Une deuxième mesure, en période

LÉGENDES DES TABLEAUX

Tableau n° 3 : Test à l'alcool (50 ml d'alcool IV) + *surcharge hydrique* (800 ml en 1/2 heure). On n'observe pas d'augmentation de la diurèse. L'osmolarité plasmatique reste basse ; l'osmolarité urinaire demeure élevée : la clearance de l'eau libre est négative pendant toute la durée de l'épreuve, ce qui montre le caractère non freinable de l'hypersécrétion d'ADH.

Tableau n° 4 : Test à la diphenyl-hydantoïne (1 ampoule de 250 mg IV) + surcharge hydrique 800 ml en 1/2 heure). Ce test objective le caractère autonome de l'hypersécrétion d'ADH. On n'observe pas d'élévation nette de la diurèse ; les osmolarités sanguines et urinaires se modifient peu : la clearance de l'eau libre demeure négative.

Tableau n° 5 : Test à l'acide éthacrynique (50 mg IV) + surcharge hydrique. On assiste à une très importante augmentation de la diurèse faite d'urines très diluées. L'osmolarité urinaire chute de façon très nette, devenant inférieure à l'osmolarité plasmatique au bout de 60 minutes. La clearance de l'eau libre se positive.

Tableau n° 6 : Activité antidiurétique du plasma mesurée par la méthode biologique.

A gauche : mesure faite en cours de rémission biologique : l'activité antidiurétique du sérum du malade est normale.
A droite : mesure faite en poussée biologique : l'activité antidiurétique du sérum est élevée.

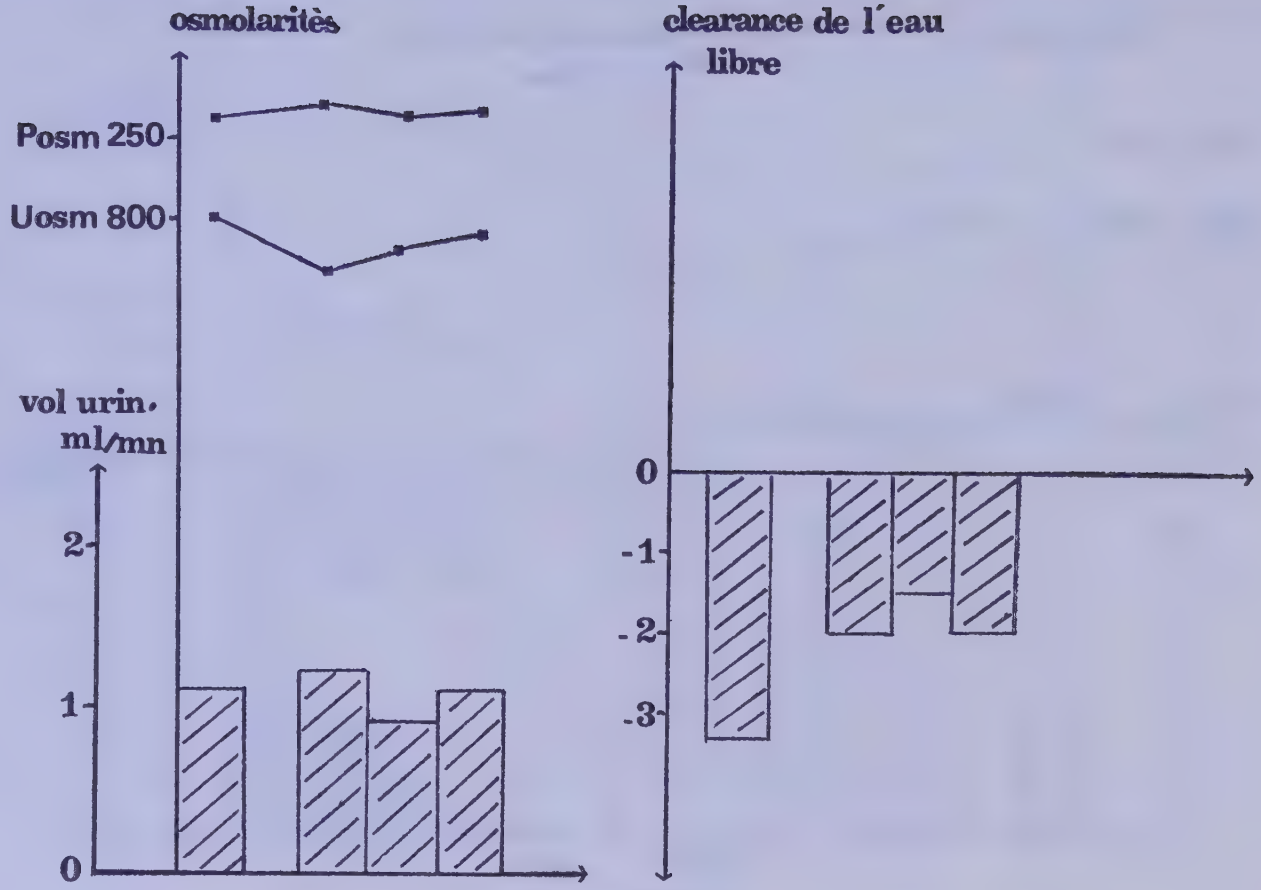

osmolarités
Posm 250
Uosm 800
vol urin.
ml/mn
2
1
0
clearance de l'eau
libre
0
-1
-2
-3

Tableau n° 3

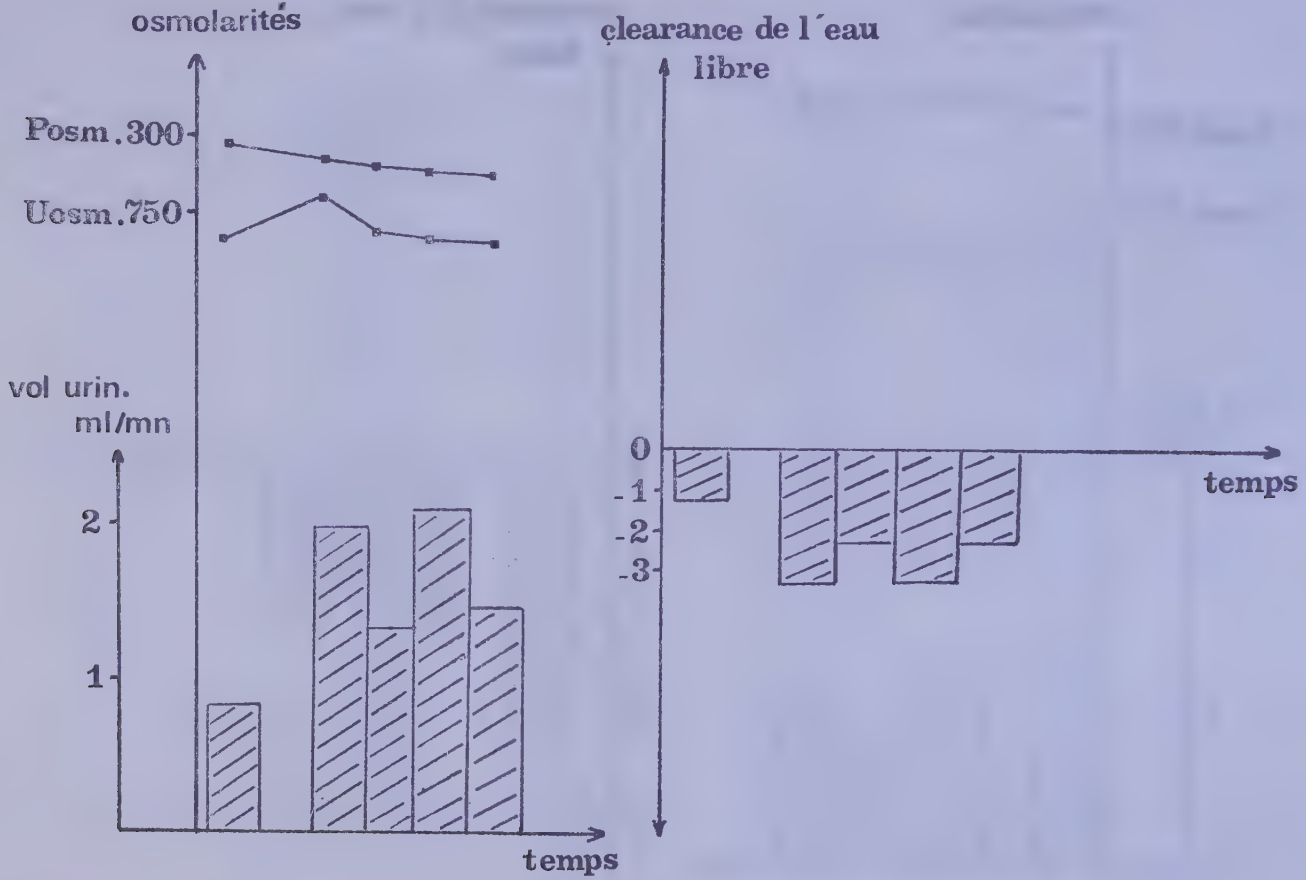

osmolarités
Posm.300
Uosm.750
vol urin.
ml/mn
2
1
temps
clearance de l'eau
libre
0
-1
-2
-3
temps

Tableau n° 4

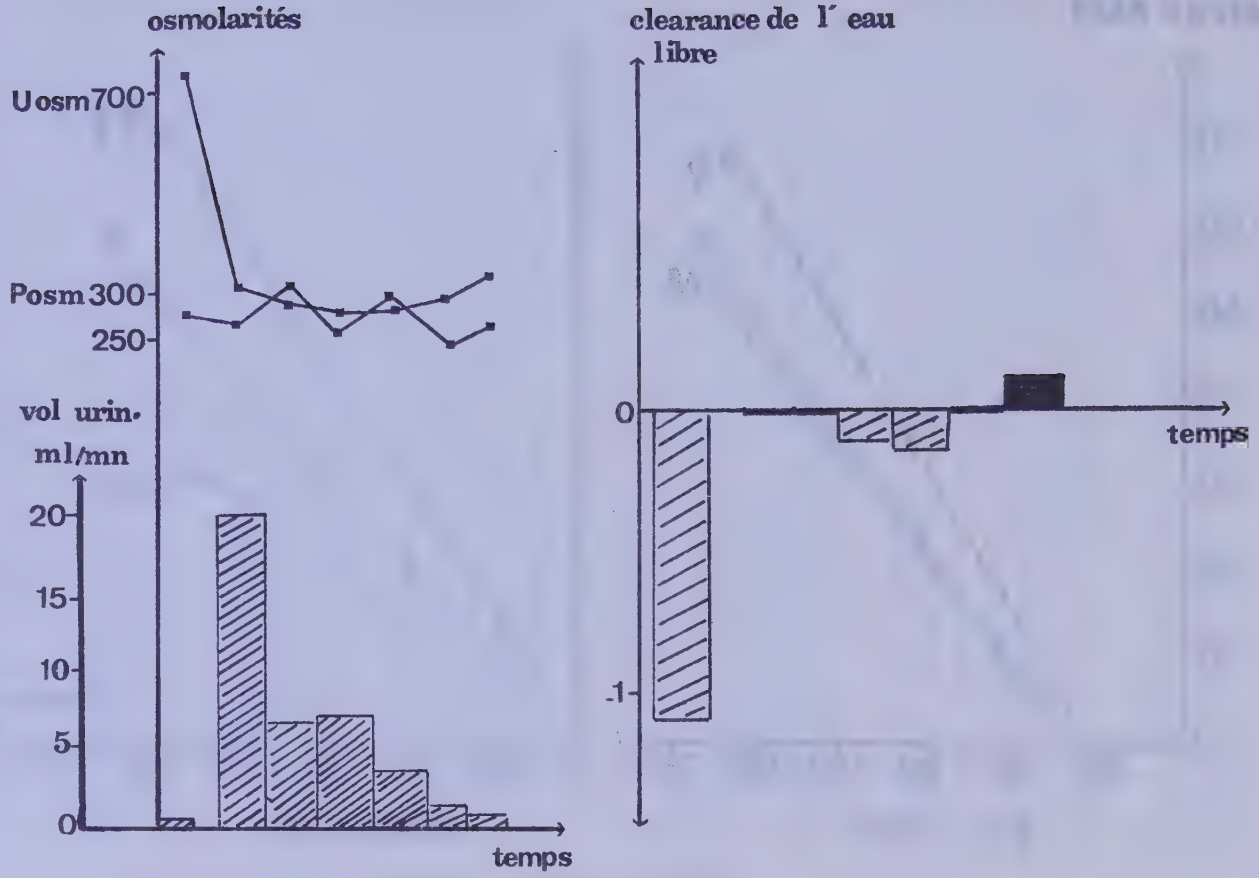

osmolarités
Uosm 700
Posm 300
250
vol urin.
ml/mn
20
15
10
5
0
temps
clearance de l' eau
libre
0
-1
temps

Tableau n° 5

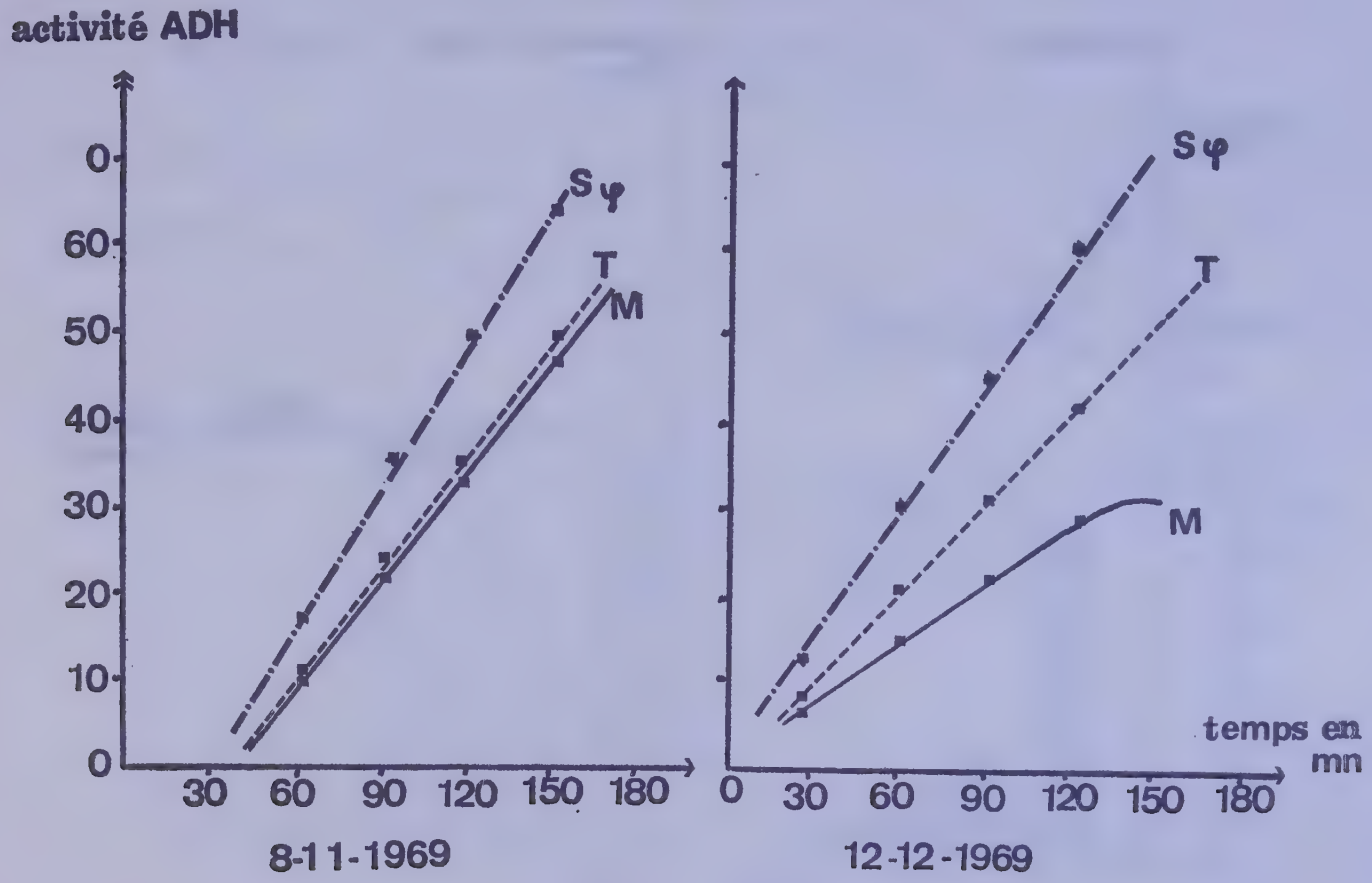

activité ADH
0
60
50
40
30
20
10
0
Sφ
T
M
30
60
90
120
150
180
8-11-1969
Sφ
T
M
temps en mn
0
30
60
90
120
150
180
12-12-1969

Tableau n° 6

de poussée, est par contre très significative. La diurèse des deux rats témoins est normale; mais le troisième rat, qui a reçu le sérum du malade, est en antidiurèse évidente.

L'évolution des perturbations hydro-électrolytiques fut peu influencée par la thérapeutique; il fut noté une courte période de rémission biologique pendant laquelle se situe la première mesure du pouvoir antidiurétique du sérum. Puis les désordres électrolytiques furent à nouveau majeurs au moment de la poussée terminale de la maladie. Il n'a pas été possible de pratiquer l'autopsie.

En conclusion, les manifestations biologiques du syndrome de Schwartz-Bartter présenté par ce malade furent totalement latentes. L'exploration statique et dynamique affirme le caractère ectopique et non freinable de la sécrétion d'hormone antidiurétique. La preuve directe de l'hypervasopressinisme est donnée par le dosage biologique de l'activité antidiurétique du sérum.

OBSERVATION N° 2

Cette observation concerne un malade âgé de 50 ans qui s'est tout d'abord présenté comme un malade psychiatrique. En effet, depuis la fin de l'année 1968, il a été hospitalisé à plusieurs reprises pour des troubles aigus faits d'amnésie, de désonriatation temporo-spatiale et d'agitation.

En janvier 1969, une nouvelle hospitalisation permet de rattacher ces troubles psychiques à une intoxication par l'eau (Clinique Neurologique et Psychiatrique, Pr J. GERAUD). On note à cette date d'importantes anomalies électrolytiques (tableau n° 7) :

— sur le plan sanguin, il existe une hyponatrémie variant entre 119 et 126 meq/l. L'hypo-osmolarité sanguine est très nette oscillant entre 255 et 269 milliosmoles/litre.

— sur le plan urinaire, on observe une hypernatriurèse et une hyperosmolarité (480 à 695 milliosmoles/litre).

BES	Na	119	122	126	125	120
	K	4,5	4,7	5	4,7	4,3
	Cl	85	90	90	91	86
	RA	55	47	49	55	53
	Ht	43	39	41	40	32
	Urée	0,24	0,24	0,20	0,21	0,20
	Protides	67	62	68	67	66
	P. osm.		255	257	269	259.
BEU	Urée	7,5	12	12	14	11
	Na	99	93	75	103	190
	K	35	35	68	34	37
	Cl	7,8	6,8	7,2	7,8	12
	U. osm.		603	693		
	Diurèse (cc/mn)	1	0,6	0,55	0,7	0,7
C. osm.			1,44	1,51		
Clearance de l'eau libre			-0,84	-0,96		

Tableau n° 7 : Données statistiques : Etude des bilans électrolytiques et des clearances osmolaires en milliosmole/litre sous ration hydrosodée fixe (3 g de sel et 1 l. d'eau). Hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine ; hypernatriurèse avec hyperosmolarité urinaire : clearance de l'eau libre négative.

La conséquence de ces perturbations est une clearance de l'eau libre négative aux alentours de —1.

On pense alors au syndrome de Schwartz-Bartter. Il est facile d'éliminer les autres causes d'hyponatrémie avec clearance de l'eau libre négative : le bilan cardiaque est normal, la fonction rénale est satisfaisante et il n'existe aucune altération hépatique.

L'exploration dynamique est alors pratiquée (tableau n° 8) :

— le test de surcharge hydrique et le test à l'alcool mettent en évidence le caractère non freinable de l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique.

— le test à l'acide éthacrynique entraîne une élévation importante de la diurèse et une chute de l'osmolarité urinaire de 627 à 427 milliosmoles/litre. Il ne résulte une clearance de l'eau libre négative passant de —0,90 à —0,48 en fin d'épreuve. On peut donc dire que la clearance de l'eau libre s'est positivée dans sa négativité.

Parallèlement, il fut recherché un cancer bronchique. L'examen clinique n'apportait aucun argument. Les radio-tomographies objectivaient une opacité paramédiastinale droite au niveau de la veine cave supérieure. La bronchoscopie révélait une compression extrinsèque de la partie inférieure de la trachée mais la biopsie était négative.

La thoracotomie exploratrice était alors légitimée : une adénopathie était prélevée. Il s'agissait d'une épithelioma anaplasique à petites cellules. (Pr Eschapasse, Service de Chirurgie Thoracique, Pr Dandrin).

L'évolution très particulière du syndrome biologique après l'intervention devait fournir des preuves supplémentaires en faveur du diagnostic d'hypervasopressinisme. En effet, la réanimation hydro-électrolytique postopératoire est celle d'un syndrome de Schwartz-Bartter, c'est-à-dire la restriction hydrique. Le malade présente

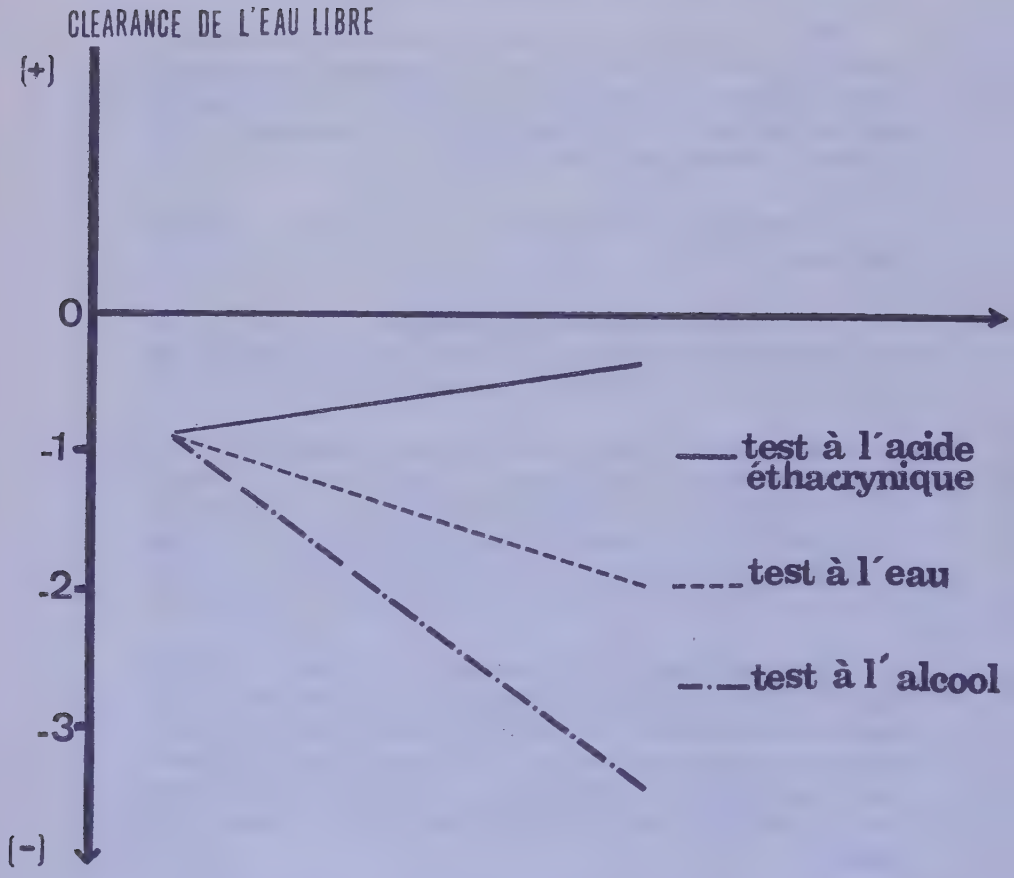


Tableau n° 8 : Clearance de l'eau libre sous test à l'eau, test à l'alcool et épreuve à l'acide éthacrynique. Les tests à l'eau et à l'alcool démontrent le caractère non freinable de l'hypersécrétion d'ADH. Sous acide éthacrynique la clearance de l'eau libre devient faiblement négative.

alors une deshydratation sévère, globale, qui sera corrigée par un apport massif en eau et en sel.

A partir de la mi-juillet 1969, date de l'intervention, et pendant 4-5 mois, l'équilibre hydro-électrolytique du malade est correct. On observe cependant une poussée biologique contemporaine de l'évolution terminale de la néoplasie.

En conclusion, il s'agit d'une observation classique du syndrome de Schwartz-Bartter, les troubles psychiatriques aigus révélant l'épithelioma anaplasique à petites cellules. L'authenticité du syndrome est prouvée par une étude dynamique comprenant surcharge hydrique, test à l'alcool et à l'acide éthacrynique. Une normalisation biologique est obtenue après ablation d'une adénopathie métastatique.

OBSERVATION N° 3

Monsieur M... Francisco, âgé de 70 ans, exerçait la profession de maçon. Jusqu'en 1968, il n'a pas présenté d'épisode pathologique particulier. En avril 1968, il est admis dans un hôpital périphérique pour une artériopathie des membres inférieur. On décèle à ce moment-là, sur les clichés pulmonaires, une image micronodulaire d'allure cicatricielle, non évolutive, dans la région axillaire gauche.

Fumeur habituel, Monsieur M... est atteint fin octobre 1969 de nouveaux troubles respiratoires faits de toux avec dyspnée légère et état subfébrile à 38°. La persistance de ces symptômes et surtout l'existence de crachats hémoptoïques font pratiquer une radiographie pulmonaire. Il existe une volumineuse opacité de la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, ce qui motive son admission dans le service de Pneumologie.

A l'entrée, le malade est fébrile (38°), asthénique, anorexique et amaigri. L'examen pulmonaire révèle une matité de la partie supérieure de l'hémithorax droit. l'auscultation objective une diminution du murmure vésiculaire dans la région correspondant à la matité.

On note, dans le creux axillaire droit, deux petites adénopathies d'allure banale. Le reste de l'examen clinique est négatif mis à part des signes de sclérose vasculaire assez diffus. La tension artérielle est à 11/7. Aucun signe neuro-psychique particulier n'est observé.

L'hypothèse immédiate soulevée est celle d'une néoplasie broncho-pulmonaire. Une bronchoscopie est alors pratiquée : la trachée et la carena sont normales. Au niveau de la bronche lobaire supérieure, on note un aspect inflammatoire et œdématié des deux orifices visibles des sous-segmentaires. La bronche intermédiaire, l'orifice de la bronche de Nelson et les orifices des segmentaires des pyramides basales sont normaux.

La recherche des cellules néoplasiques dans les crachats est négative. Il en est de même au niveau des produits d'aspiration bronchique sous bronchoscopie au contact de l'orifice supérieur droit.

Cependant, l'origine maligne de l'affection pulmonaire présentée par ce malade ne semble faire de doute. En effet, on observe une importante accélération de la vitesse de sédimentation globulaire (75 mn à la première heure). L'électrophorèse des protides révèle une hypergammaglobulinémie avec élévation des alpha2 globulines. La recherche d'une néoplasie viscérale primitive étant négative, le diagnostic s'oriente vers un cancer bronchique primitif. Une ponction trans-pariétale à l'aiguille est alors pratiquée. La néoplasie ne fait aucun doute devant l'importance des monstruosités cellulaires. L'hypothèse d'une épithelioma épidermoïde est avancée mais ne peut être affirmée sur ce prélèvement biopsique. Dans un but de confirmation histologique, une biopsie pré-scalènique est réalisée. Elle ne révèle qu'une simple réticulose desquamative sans aucun envahissement néoplasique au niveau des ganglions examinés.

Tableau n° 9 : Données statistiques : Etude des bilans électrolytiques sanguins et urinaires sous ration hydrique et sodée fixe (1 l. d'eau, 3 g de sel). Hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine. Hypernatriurèse avec hyper-osmolarité urinaire.

Le diagnostic de cancer bronchopulmonaire primitif peut donc être posé chez notre malade. On est alors frappé par l'existence d'un contexte biologique particulier, en l'absence de toute altération neuro-psychique nette. Il existe, en effet, une hyponatrémie à 132 meq/l avec baisse de l'osmolarité sanguine à 275 milliosmoles/l et une hypernatriurèse à 72 puis 135 meq/l avec hyperosmolarité urinaire à 597 milli-osmoles/l (tableau n° 9).

Ces troubles ne sont pas expliqués par une atteinte hépatique, rénale, surrénale ou cardiaque.

		11/12	22/12	29/12	31/12	5/1	7/1
BES	**Na**	132	136	133	129	127	133
	K	4	3,5	3,7	3,7	4	3,5
	Cl	93	94	93	96	94	94
	RA	56,7	73,6	60,9	50,8	49,2	56,7
	Ht	32	25	27	28	27	27
	Urée	0,20	0,22	0,26	0,24	0,22	0,30
	Protides	78	65	70	69	73	71
	P.osm.	275	280	275	270	283	278
BEU	**Urée**	85	11	11	8	12	16
	Na	72	135	119	163	124	69
	K	72	45	53	40	62	80
	Cl	7,8	10,1	9,4	11,3	10,1	8
	U.osm.	597	576	556	559	573	563

Tableau n° 9

Certes, il existe une discrète hépatomégalie débordant le gril costal de 1 à 2 travers de doigt. Mais le bilan hépatique ne met pas en évidence de perturbation majeure des tests de floculation. La BSP est rétendue à 30 % au bout de 15 mn et à 25 % au bout de 45 mn. Une ponction biopsie du foie est alors pratiquée. Elle révèle un certain degré de fibrose : il existe une bande de fibrose parcourant le fragment prélevé qui fait évoquer sans pouvoir l'affirmer la possibilité d'une cirrhose. En tous cas, il ne s'agit pas d'une cirrhose décompensée comme en témoignent l'absence chez ce malade de toute poussée d'œdème, de tout syndrome ictérique ou hémorragique.

Sur le plan rénal, l'urée sanguine est basse à 0,20 gr/l. L'élimination uréïque est correcte. La clearance de la créatinine est normale. Les résultats du compte d'Addis n'objective aucune anomalie. Enfin, l'urographie intraveineuse révèle une sécrétion et une morphologie rénale satisfaisante.

Il n'existe aucun signe d'insuffisance cardiaque congestive et, en l'absence de tout signe clinique d'insuffisance corticosurrénalienne, on observe une réponse surrénalienne correcte à l'injection de Synacthène (cortisolèmie : 15 gamma avant l'injection; 30 gamma après l'injection).

Le diagnostic évoqué devant ces anomalies électrolytiques statiques est alors celui d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. En effet, il existe, dans des conditions normales d'apport hydrosodé (3 gr de sel, 1 l d'eau par jour), une hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine persistantes. L'hypernatriurèse est également notable, s'accompagnant d'une hyperosmolarité urinaire. La clearance de l'eau libre est négative à —1,8.

Le test de surcharge hydrique objetive une excrétion hydrique lente et incomplète (tableau n° 10). Pendant toute la durée de l'épreuve, l'osmolarité urinaire reste très largement supérieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre est constamment négative passant de —0,78 en début d'épreuve à —0,68 à la fin de celle-ci.

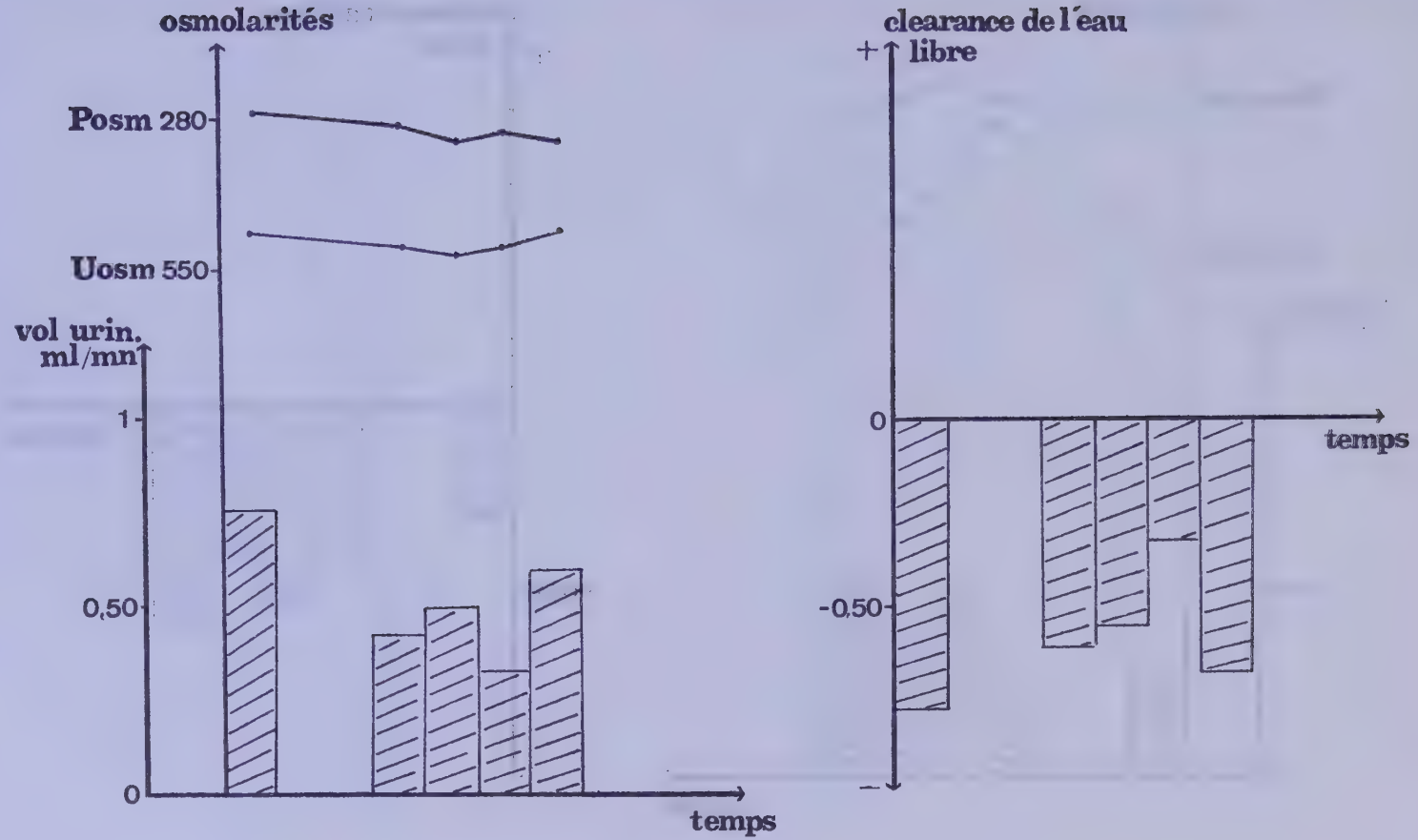
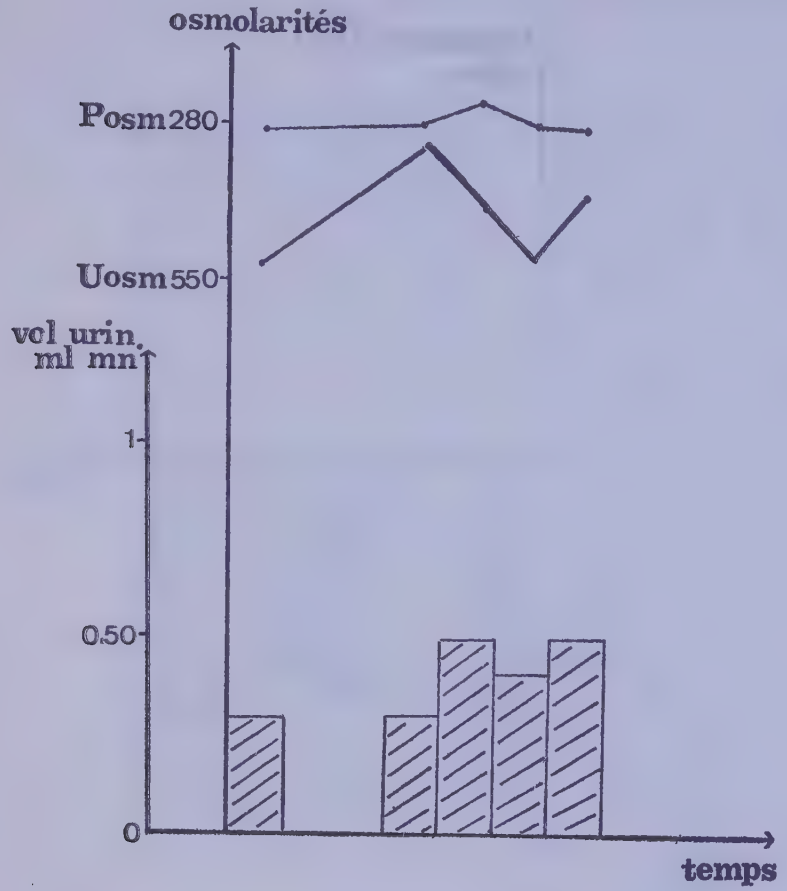

osmolarités
Posm 280
Uosm 550
vol urin.
ml/mn
1
0,50
0
temps
clearance de l'eau
libre
+
0
-0,50
−
temps

Tableau n° 10


osmolarités
Posm 280
Uosm 550
vol urin.
ml mn
1
0.50
0
temps

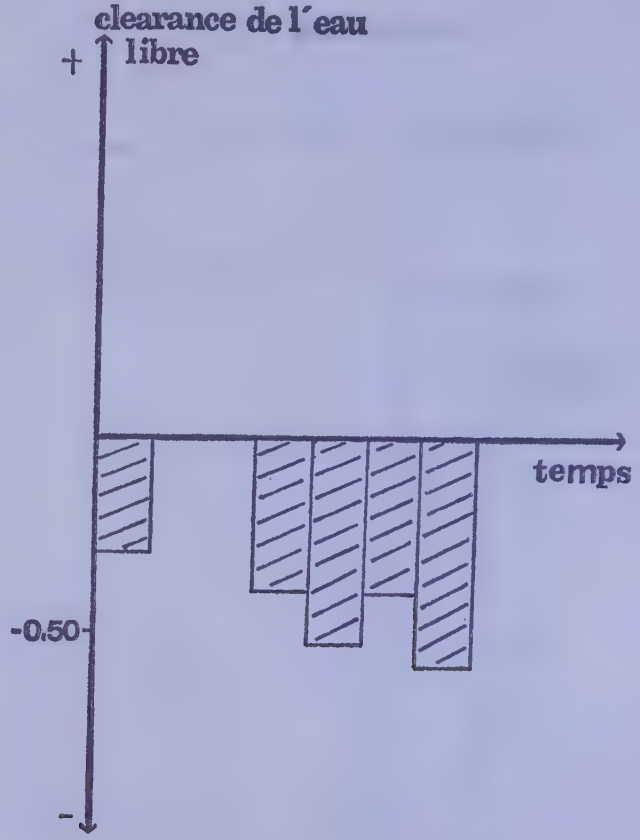

clearance de l'eau
libre
+
-0.50
-
temps

Tableau n° 11

LÉGENDES DES TABLEAUX

Tableau n° 10 : *Test de surcharge hydrique* (absorption de 800 ml d'eau en 1/2 heure). L'excrétion hydrique est lente et incomplète. L'osmolarité urinaire reste très largement supérieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre demeure constamment négative.

Tableau n° 11 : *Test à l'alcool* (50 ml d'alcool IV) + Surcharge hydrique. On n'observe qu'une faible augmentation de la diurèse. L'osmolarité urinaire est toujours supérieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre reste négative aux alentours de — 0,50.

Le test à l'alcool couplé à la surcharge hydrique (tableau n° 11) confirme le caractère non freinable de la sécrétion ectopique du principe antidiurétique. En effet, l'élimination urinaire, lente et incomplète, est faite d'urines très hypertoniques. Pendant l'épreuve, le malade garde une osmolarité urinaire très élevée, toujours nettement supérieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre, à —0,30 en début d'épreuve, devient d'avantage négative (—0,59 à la fin du test).

L'épreuve à l'acide éthacrynique (tableau n° 12) permet de diluer les urines et de positiver la clearance de l'eau libre, affirmant indirectement que l'on est bien en présence d'un syndrome de Schwart-Bartter. En effet, l'élimination urinaire est importante dès le début de l'épreuve, atteignant 16,6 ml/mn au bout de 1 heure 1/2. Les urines sont très diluées comme en témoignent les densimètries très basses aux alentours de 1002-1005. L'osmolarité urinaire s'abaisse et devient inférieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre apparaît alors positive.

Le diagnostic du Syndrome de Schwartz-Bartter est ensuite affirmé de façon formelle par le dosage de l'activité antidiurétique du sérum qui, mesurée par la méthode biologique, est très élevée (Dr Cotonat, Laboratoire de physiologie appliquée et de pharmacologie, Pr Baisset et Pr Montastruc (tableau n° 13).

L'évolution est assez rapidement défavorable. Cependant, la restriction hydrique entraîne la disparition des troubles biologiques. Mais très rapidement, le malade décède dans un tableau de compression médiastinale.

La nécropsie (Dr Delsol, Interne des Hôpitaux, Assistant de faculté attaché de Sciences, Service d'Anatomie Pathologique du Pr Bouisssou) permet de retrouver une infiltration néoplasique massive du lobe supérieur du poumon droit qui déborde sur le lobe moyen. Le reste du parenchyme montre une dissémination de petits nodules blanchâtres. Des nodules comparables sont notés au niveau du poumon gauche. On découvre, de plus, des lésions bacillaires anciennes dans le lobe supérieur gauche.

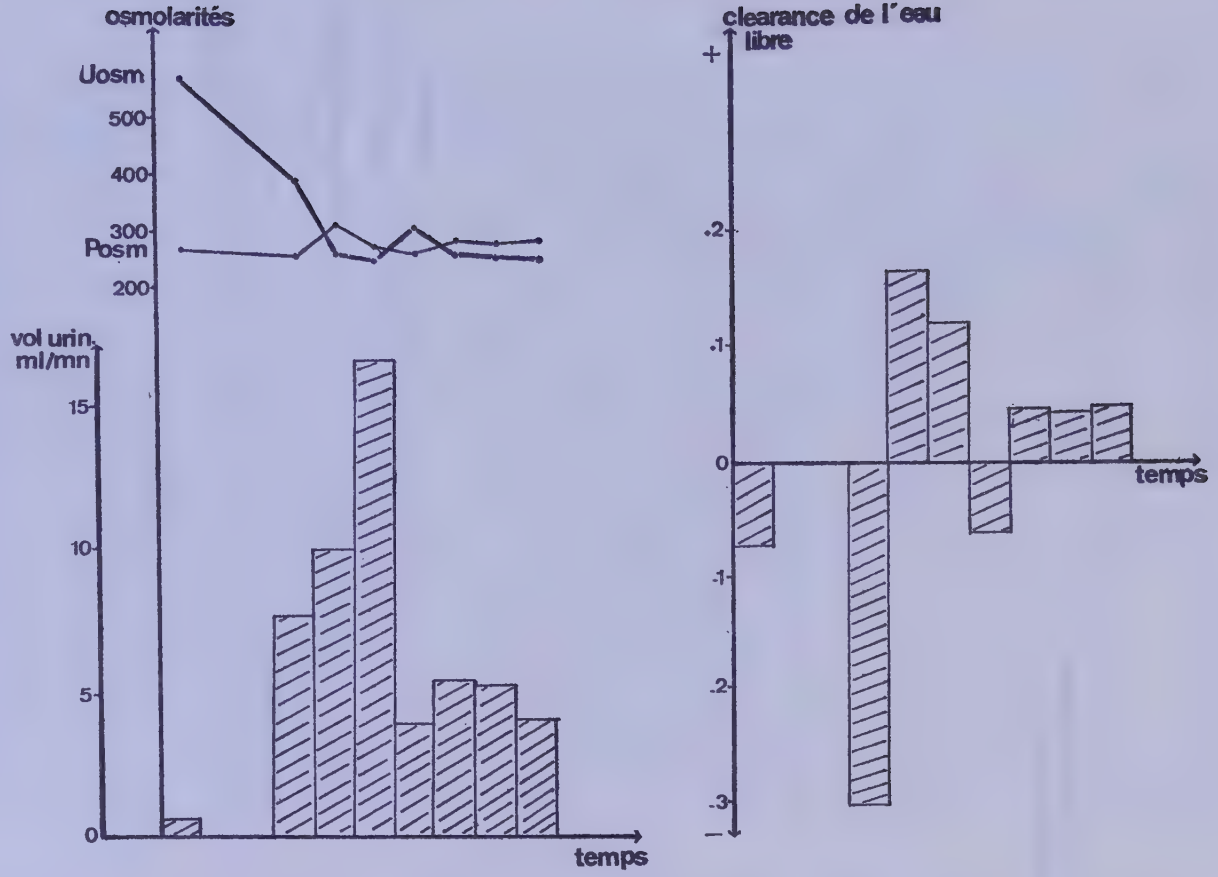

osmolarités
Uosm
500
400
300
Posm
200
vol urin. ml/mn
15
10
5
0
temps
clearance de l'eau libre
+
.2
.1
0
.1
.2
.3
−
temps

Tableau n° 12

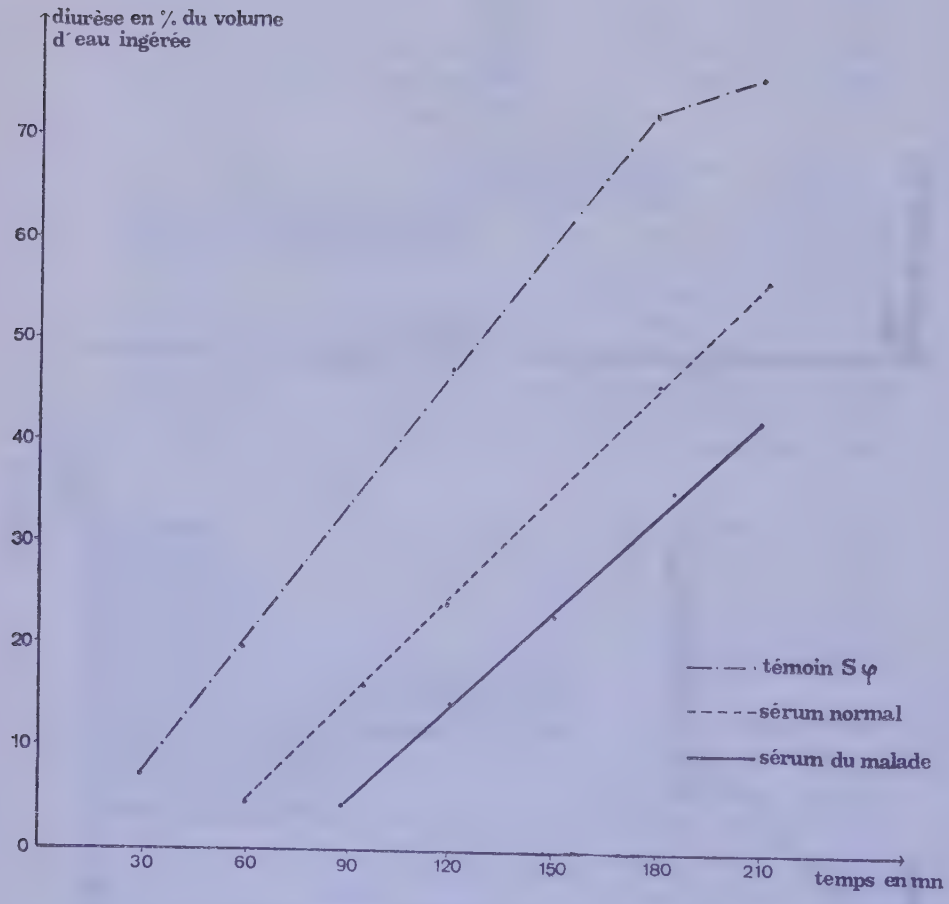

diurèse en % du volume
d'eau ingérée
70
60
50
40
30
20
10
0
30
60
90
120
150
180
210
temps en mn
témoin S φ
sérum normal
sérum du malade

Tableau n° 13

Le médiastin, le péricarde et le cœur sont normaux. Il n'y a pas d'envahissement néoplasique de la paroi thoracique.

Le parenchyme hépatique héberge de nombreux nodules blanchâtres de 1 cm de diamètre en moyenne dont la nature métastatique ne fait aucun doute. Le reste du tractus digestif ne présente aucune lésion.

Le rein gauche est normal. Par contre, le pole supérien du rein droit est soulevé par un nodule blanchâtre sous-capsulaire. Il existe également au niveau du hile droit une adénopathie de 2 cm de diamètre manifestement envahie.

Les surrénales sont macroscopiquement normales.

De nombreuses métastases sont découvertes au niveau du cerveau. Les différentes coupes montrent, en effet, des nodules métastatiques blanchâtres au niveau du lobe frontal droit, du lobe temporal gauche, et des carrefours fronto-pariétal et pariéto-occipital gauches. Ces lésions sont situées tout près de la corticalité qui est cependant respectée. Deux autres métastases sont décelées dans l'hémisphère cerebelleux droit. Les noyaux hypothalamiques et l'hypophyse sont apparemment normaux.

L'étude histologique de la tumeur pulmonaire permet de mettre en évidence deux types de cellules :

— les unes très claires d'aspect végétal aux limites cytoplasmiques nettes. Ces cellules ne contiennent aucune granulation. Par contre, les colorations spéciales telles que le bleu Alcian et le P.A.S. révèlent en de nombreux

---

Tableau n° 12 : Test à l'acide éthacrynique (50 mg IV) + surcharge hydrique. On constate une très importante augmentation de la diurèse, faite d'urines diluées. L'osmolarité urinaire devient inférieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre se positive.

Tableau n° 13 : Activité antidiurétique du plasma mesurée par la méthode biologique. L'activité antidiurétique du sérum du malade est élevée, comme en témoigne l'antidiurèse provoquée par son injection chez le rat.

points la présence de mucus. Ces cellules sont tantôt en amas compacts, tantôt groupées en formations glandulaires dont le revêtement est fait de cellules applaties. La lumière est occupée par un matériel prenant le bleu Alcian, donc de nature mucopolysaccharidique.

— L'autre variété cellulaire est représentée par des cellules d'allure nettement épidermoïde dont le cytoplasme plus éosinophile montre des images de parakératose. Les ponts d'union sont par contre difficiles à mettre en évidence.

Le poumon controlatéral est également envahi et les nodules observés à la macroscopie sont bien de nature néoplasique. Les métastases hépatiques, rénales et cérébrales ont une structure identique. La surrénale droite, apparement normale à l'examen macroscopique, est également colonisée par de petits îlots néoplasiques de siège cortical.

L'hypophyse et l'hypothalamus sont normaux et sont, en particulier libres de tout envahissement néoplasique.

En définitive, il s'agit d'une tumeur comportant à la fois des éléments mucipares, épidermoïdes et glandulaires. Le terme d'épithelioma muco-épidermoïde peut donc être retenu (photographie n° 1, 2 et 3).

L'analyse d'extraits de la tumeur pulmonaire, par dosages biologiques, confirme le diagnostic d'hypervasopressisme autonome. En effet, ces mesures, effectuées par le Dr Cotonat (Laboratoire de Physiologie appliquée et de Pharmacologie, Pr Baisset et Pr Montastruc) montrent la présence, au niveau de la tumeur, d'un matériel antidiurétique qui est inactivé par le thioglycholate de sodium (tableau n° 14).

En conclusion, il s'agit d'une observation complète de syndrome de Schwartz-Bartter. Elle comporte un bilan statique et une étude dynamique avec test de surcharge hydrique, test à l'alcool et test à l'acide éthacrynique. Le dosage de l'activité antidiurétique du sérum et de la tumeur confirme la sécrétion inappropriée d'ADH.

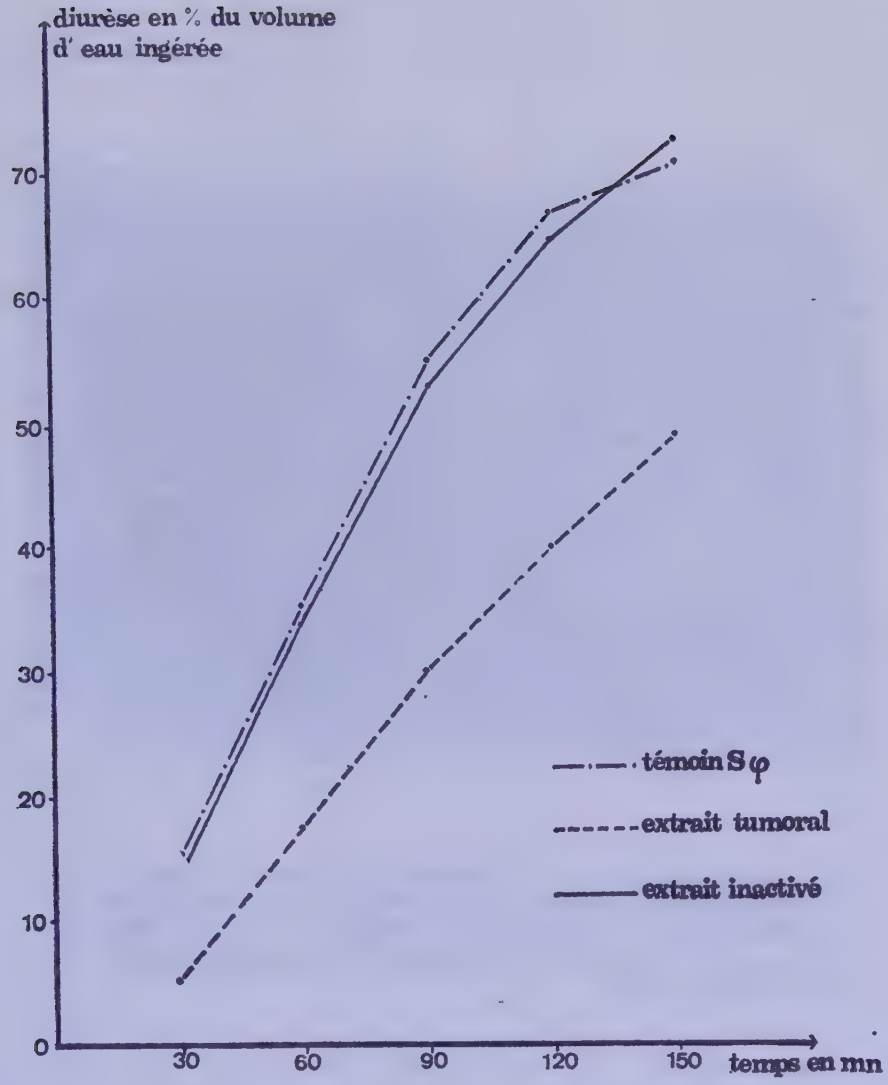
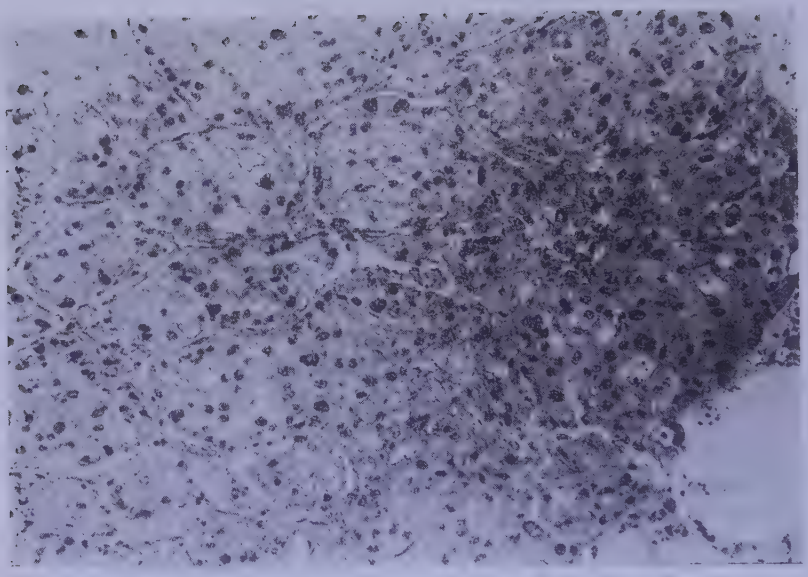
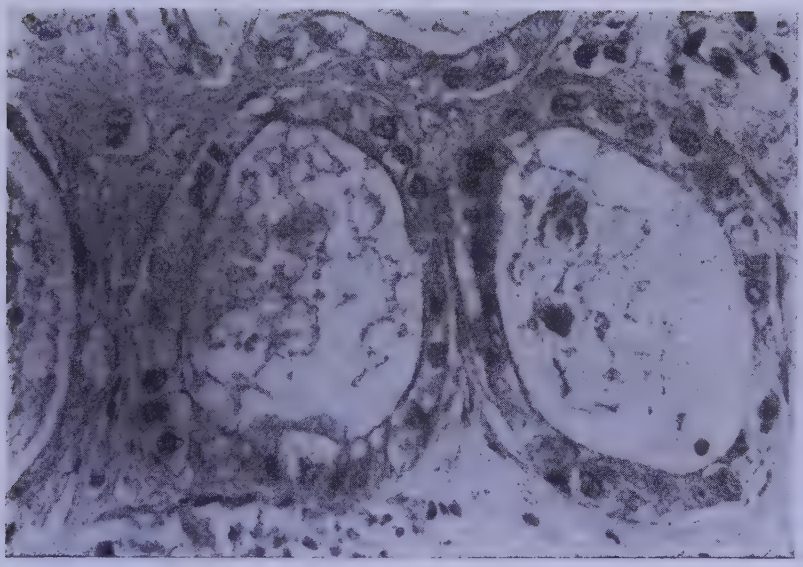


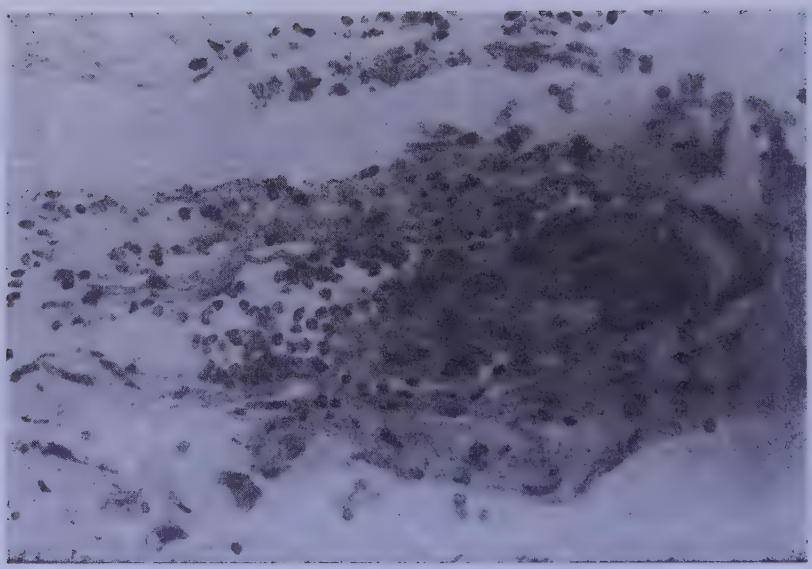
Tableau n° 14 : Mesure de l'activité antidiurétique d'un extrait tumoral. L'injection de l'extrait tumoral chez le rat provoque une antidiurèse nette, alors que l'injection d'un extrait inactivité par le thioglycholate de sodium entraîne une diurèse identique à celle produite par l'injection d'un sérum normal. La tumeur contenait donc un important matériel antidiurétique.



Photographie n° 1 : Structure générale de la tumeur : structure lobulée ; les lobules sont séparés les uns des autres par un tissu conjonctif grêle. On distingue deux types de cellules, les unes claires bleu Alcian + (côté gauche), les autres plus sombres avec par endroits des images de parakératose (côté droit). (Grossissement initial × 10).



Photographie n° 2 : Structure de type glandulaire, la lumière étant occupée par un matériel bleu Alcian + (Grossissement initial × 25).



Photographie n° 3 : Vaisseau dans le poumon opposé, contenant une embolie néoplasique dont les cellules sont épidermoïdes.

Enfin cette observation est tout particulièrement intéressante par le caractère histologique de la néoplasie responsable du syndrome, un épithélioma muco-épidermoïde. En effet, si, déjà, deux observations d'épithelioma bronchique épidermoïde différencié associé à un syndrome de Schwartz-Bartter ont été rapportés (46, 259), jamais, à notre connaissance, on n'avait publié une telle association dans le cas de cancer bronchique à type d'épithelioma muco-épidermoïde.

CHAPITRE III

REVUE GENERALE

Parmi les 129 cas de syndrome de Schwartz-Bartter que nous avons pu relever dans la littérature, nous avons retenu 61 observations qui seules, offrent des données cliniques et biologiques complètes.

A) DONNEES ETIOLOGIQUES

I) *Fréquence.*

Le syndrome de Schwartz-Bartter est classiquement un syndrome rare. En effet, nous n'avons pu recenser dans la littérature que 129 cas. Il est sans aucun doute plus fréquent si l'on tient compte des formes latentes et des hypervasopressinismes transitoires qui passent souvent inaperçus.

Dans le cadre des néoplasies pulmonaires malignes primitives, le syndrome de Schwartz-Bartter constitue l'éventualité la moins exceptionnelle d'un syndrome endocrinien paranéoplasique. Ces dernières années, plusieurs études systématiques ont été menées pour apprécier l'incidence réelle du syndrome chez les malades atteints de cancer bronchique primitif (47, 205, 258) : LINQUETTE et coll., explorant systématiquement huit malades, ont découvert deux cas de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (205). Par contre, BOULANGE et coll. n'ont pu que conclure à la rareté du syndrome car, sur cinquante-deux observations prises au hasard, ils n'ont

découvert qu'un seul cas de syndrome de Schwartz-Bartter (47). Plus récemment, RAYMOND, CHRETIEN, LEPRAT et BROUET n'observaient que quatre cas de ce syndrome sur 155 cancers broncho-pulmonaires (258).

Parmi les manifestations paranéoplasiques des cancers broncho-pulmonaires, la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est certainement l'éventualité la plus fréquente. En 1968, J.-P. RAYMOND estimait à soixante-dix le nombre des observations publiées (257). Il dénombrait également une soixantaine d'hypercorticismes, quarante hypercalcémies, quelques hyperthyroïdies et de nombreuses gynécomasties. A la même époque, sur 155 cancers broncho-pulmonaires J.-P. RAYMOND avec CHRETIEN, LEPRAT et BROUET rassemblaient quinze cas de syndromes endocriniens : 4 syndromes de Schwartz-Bartter, 2 syndromes de Cushing, 5 hyperplasies cortico-surrénaliennes anatomiques et 4 gynécomasties (258).

Le syndrome de Schwartz-Bartter est donc d'une relative rareté. Personnellement, nous n'avons pu recueillir que 3 observations de syndrome de Schwartz-Bartter sur une soixantaine d'observations analysées dans le service de pneumologie du Professeur DELAUDE.

II) *Age, sexe.*

Le syndrome de Schwartz-Bartter est beaucoup plus fréquent chez l'homme (53 observations, soit 87 % des cas). Chez la femme, nous avons pu colliger seulement 8 observations, soit 13 % des cas.

La majorité des malades étaient âgés de plus de 50 ans (52 cas soit 85 %); le plus jeune malade était un homme de 43 ans.

Ces données n'ont aucune particularité. Elles sont superposables à celles qui concernent le sexe et l'âge des malades atteints de cancers bronchiques primitifs.

III) *Nature de la tumeur.*

Le syndrome de Schwartz-Bartter fut décrit pour la première fois au cours d'un cancer bronchique (281).

La plupart des malades porteurs de ce syndrome sont effectivement atteints d'une néoplasie bronchique primitive : 59 cas soit 96 %. Le plus souvent, il s'agit d'épithéliomas anaplasiques à petites cellules (« oat cell » des auteurs anglo-saxons) : 52 cas soit 85 %. Les 7 autres cas concernent :

— des adenocarcinomes (5 observations, Schwartz, 1962, Unpublished data, 109, 139, 278, 308), soiti 8 %.

— des épithéliomas épidermoïdes (2 observations), soit 3 % (46, 259). La rareté du syndrome de Schwartz-Bartter au cours des épithéliomas épidermoïdes est à souligner. C'est le cas de notre observation n° 3 qui concernait un épithélioma muco-épidermoïde.

Enfin, dans deux cas, la tumeur est extra-bronchique :

— un cas d'adénocarcinome dudénal (179)
— un cas d'adénocarcinome pancréatique (223)

B) DONNEES CLINIQUES

1) *Signes d'appel.*

— *Des troubles neuropsychiques* sont les premiers en date dans 21 cas (34 %). Le délai entre l'apparition des premiers troubles neuro-psychiques et la découverte de la néoplasie est variable. Ce sont des sujets considérés comme des malades psychiatriques. La répétition inexpliquée des troubles, le début brutal, en l'absence de tout antécédent psychiatrique ou éthylique, la négativité des explorations néurologiques doivent faire penser au syndrome de Schwartz-Bartter. Le cas de notre observation n° 2 est particulièrement stéreotypé, le malade ayant été considéré un certain temps comme un éthylique dément.

Dans la série de 61 observations que nous avons pu colliger, on peut relever :

— une confusion mentale dans 11 cas

— des modifications caractérielles subites et inexpliquées dans 8 cas

— un état léthargique dans 2 cas

— des troubles de la conduite (scandale dans la rue) dans 2 cas

— dans 4 cas seulement, on notait des crises comitiales (2 cas) et des crises syncopales avec perte de connaissance (2 cas).

— *Des symptômes généraux* peuvent être les premiers en date. Il s'agit d'une anorexie, de nausées et de vomissements. Ces signes sont dus, comme les précédents à une intoxication par l'eau. Nous les avons relevé dans 6 cas.

— Dans la plupart des cas, *le syndrome clinique est muet*. L'anomalie hydro-électrolytique est absolument latente. C'est la raison pour laquelle beaucoup de sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique passent inaperçues.

FC Bartter et WB Schwartz ont tenté de classer ces symptômes et de les comparer aux valeurs du sodium plasmatique (29).

Le plus souvent, les désordres biologiques sont latents. Cette éventualité correspond à une natrémie égale ou supérieure à 120 meq/l. Quand le sodium plasmatique s'abaisse au-dessous de 120 meq/l, on observe des symptômes dus à l'hypotonie extra-cellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire : signes neuro-psychiques, asthénie, anorexie, nausées et vomissements.

Pour une natrémie inférieure à 110 meq/l apparaissent des manifestations neurologiques majeures : fatigue musculaire, areflexie, osteo-tendineuse, état comateux, convulsions (89, 253). Les signes de la grande intoxication par l'eau apparaissent pour une natrémie encore plus effondrée.

En fait, il n'existe pas de corrélation aussi étroites

entre les manifestations cliniques et les troubles biologiques. Dans l'observation n° 1, la natrémie était toujours très basse voire effondrée mais il ne fut jamais observé la moindre manifestation clinique.

Les signes cliniques peuvent également apparaître après des erreurs thérapeutiques : administration de sali-diurétiques (139) ou surcharge hydrique (102, 148).

II) *Signes physiques.*

L'examen physique est assez pauvre, exceptés les signes propres de la néoplasie causale. On observe quelquefois une prise de poids, d'autant plus anormale qu'elle survient chez un cancéreux. Mais le plus souvent, la courbe pondérale est peu modifiée.

L'examen permet surtout de recueillir des signes négatifs qui ont une grande valeur : la tension artérielle, le pouls, l'état des muqueuses et de la peau sont normaux; il n'y a pratiquement jamais de vrais œdèmes; enfin, l'examen cardio-vasculaire et digestif ne permet pas de mettre en évidence de signe d'insufisance cardiaque ou de cirrhose avancée.

La constatation de ces signes négatifs revêt un grand intérêt, permettant de supposer l'intégrité des fonctions cardiaque, hépatique rénale et cortico-surrénale qu'il faut confirmer par les examens paracliniques.

Nos trois observations correspondaient bien à ce tableau clinique. Les observations recueillies dans la littérature sont également superposables à ce schéma. Il existe cependant quelques exceptions où l'on peut noter des œdèmes ou une hypertension (139, 199, 239, 299).

III) *Manifestations associées.*

Les manifestations associées sont fort diverses : d'autres symptômes paranéoplasiques ont été décrits,

apparaissant simultanément avec un syndrome de Schwartz-Bartter, tels :

— une dermato-myosite (un cas : 338) ;

— une pigmentation cutanée (deux cas : 252, 268) ;

— une hyperplaquettose (trois cas : 52, 94, 294).

Un cas d'hypercalcémie a été rapporté (46), mais le malade était porteur d'une volumineuse métastase osseuse.

Des atteintes nerveuses ont été observées : un cas de dégénérescence thalamique (89), une atteinte du système nerveux neurovégétatif (148).

Quatre cas d'ulcères gastro-duodénaux ont été notés (187, 267, 269, 281), ainsi qu'un cas de diverticulite colique (148).

Enfin, MARKS (223) a publié un cas d'épithélioma anaplasique bronchique associé à un adénocarcinome pancréatique où seule la tumeur du pancréas contenait une grande proportion d'hormone antidiurétique.

C) DONNEES BIOLOGIQUES.

On les observe de façon typique au début de l'affection ou en période de décompensation. Il convient de distinguer les anomalies électrolytiques statiques et les épreuves dynamiques.

I) *Anomalies électrolytiques statiques.*

a) *Troubles plasmatiques.*

Pratiquement constante, l'hyponatrémie est l'anomalie biologique essentielle. D'intensité variable, elle est en général inférieure à 130 meq/1, quelquefois plus basse et voisine de 110 meq/1 (269). Une hypochlorémie, d'importance parallèle, est notée.

Elle s'accompagne d'une hypo-osmolarité plasmatique, le plus souvent inférieure à 280 milliosmoles/litre.

Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution comme en témoignent l'abaissement de l'hématocrite et du taux des protéines plasmatiques (117, 271). La valeur de l'urée sanguine est basse, des taux inférieurs à 0,10 gr/1 étant observés non rarement (139, 158, 281, 317).

Il n'existe pas d'anomalies significatives des autres électrolytes plasmatiques. La kaliémie est en règle normale, très exceptionnellement basse (48) ou élevée (281).

La dissection isotopique permet d'affirmer le caractère dilutionnel de l'hyponatrémie. Le sodium échangeale a été pratiquement normal chaque fois qu'il a été mesuré (116, 117, 139, 239). Le potassium échangeable étant également normal, on peut conclure, selon la formule d'EDELMAN ($\frac{NaE+KE}{\text{eau totale}} = NaS$) (111), que l'eau totale est augmentée. La mesure directe des différents compartiments liquidiens, comme nous le verrons à notre chapitre de physiopathologie, a confirmé ces résultats.

b) *Troubles urinaires.*

La conservation de la natriurèse, en présence d'une hyponatrémie, est le fait le plus frappant : elle varie suivant les apports sodés et hydriques : lors des tests de surcharge, soit en eau, soit en sel, la natriurèse peut atteindre des taux très élevés ; le bilan sodé devient alors négatif (116, 183, 185, 187, 271).

Elle s'accompagne d'une élévation de la concentration des urines : densimétries augmentées et, surtout, osmolarité urinaire très élevée, toujours très supérieure à l'osmolarité plasmatique. La concentration uréique est généralement majorée.

Selon les apports liquidiens et l'ancienneté du syndrome, un état d'équilibre s'installe au bout d'un certain temps. L'élimination sodée et l'osmolarité urinaire reprennent alors des valeurs normales (29, 281).

c) *La négativité de la clearance de l'eau libre* est la conséquence de ces troubles plasmatiques et urinaires.

La clearance de l'eau libre (CH20) représente l'excès ou le défaut d'excrétion hydrique par rapport à la clearance osmolaire ; c'est la fraction imaginaire de l'urine qui figure la différence entre le volume réel des urines et le volume qu'elles atteindraient si elles étaient isoosmotiques (210). On l'évalue d'après la relation

$$CH2\ O = V - Cosm = V - \frac{V \times Uosm}{Posm}$$

où V est le volume urinaire en ml/mn, U osm l'osmolarité urinaire et Posm l'osmolarité plasmatique.

L'osmolarité urinaire étant très largement supérieure à l'osmolarité plasmatique, la clearance de l'eau libre est négative.

II) *Epreuves dynamiques.*

a) *Test de surcharge hydrique.*

Cette épreuve, remaniée depuis le protocole de Robinson, Power et Kepler consiste à faire ingérer au sujet à jeûn 15 à 20 ml d'eau par kilogramme de poids corporel en 30 minutes. La dose de 15 ml par kg semble préférable à celle de 20 ml par kg qui risque de provoquer un état d'intoxication par l'eau chez des malades déjà hémodilués. Toutes les heures, pendant les quatre heures suivantes, on évalue la diurèse, la densimétrie, les osmolarités sanguines et urinaires. On en déduit la clearance de l'eau libre.

Chez le sujet normal, la surcharge hydrique entraîne une baisse de l'osmolarité sanguine qui inhibe la libération de vasopressine. Dans les quatre heures qui suivent,

on observe une élimination de la presque totalité de la charge hydrique. L'osmolarité urinaire s'effondre et, à la fin de l'épreuve, l'osmolarité plasmatique est revenue à son niveau initial.

Dans le syndrome de Schwartz-Bartter, la charge hydrique est incapable de freiner la sécrétion ectopique d'hormone antidiurétique. L'élimination urinaire lente et incomplète. L'osmolarité des urines reste élevée, toujours supérieure à l'osmolarité plasmatique. La clearance de l'eau libre demeure négative. La surcharge hydrique peut, de plus, révéler ou aggraver des symptômes cliniques jusque-là parfaitement latents.

Une telle opsiurie peut être constatée chez les cirrhotiques décompensés, les insuffisants cardiaques, rénaux, et cortico-surrénaux. Il convient donc d'éliminer de telles éventualités avant d'avancer dans le diagnostic d'hypervasopressinisme (29, 210, 264).

Différentes autres techniques de surcharges hydrique ont été proposées par certains auteurs : surcharge hydro-saline dans des conditions d'isotonie stricte, surcharge hydrique simple chez des sujets pré-traités par la dexaméthasone qui, exerce une activité antagoniste vis-à-vis de la vasopressine. Au cours de ces différentes épreuves, la libération d'hormone antidiurétique est toujours impossible à freiner (140, 144).

b) *Test à alcool.*

Cette épreuve est basée sur l'activité inhibitrice qu'exerce l'alcool sur la libération de vasopressine par la post-hypophyse.

Pour effectuer ce test, on réalise d'abord une surcharge hydrique selon la technique précédente, puis, au début de l'épreuve, on administre l'alcool à raison de 50 gr à 95 %.

Chez le sujet normal, on assiste à une augmentation de la diurèse avec émission d'urines diluées. Il en est de même dans les hyperpituitarismes postérieurs. Par contre, cette épreuve s'avère incapable de réduire l'antidiurèse du syndrome de Schwartz-Bartter. Elle aurait donc un intérêt discriminatif quant à l'étiologie d'un hypervasopressinisme (264).

Cependant, certaines causes d'erreurs sont à noter. Le passage de l'alcool dans les urines est susceptible de fausser les mesures de l'osmolarité urinaire basées sur l'abaissement du point de congélation. Ph. Reville conseille d'adopter la formule :

$$U_{osm} = \text{urée (en milliosmoles)} + 2\,(Na + K)$$

qui donne une bonne approximation (264).

c) *Test à la diphényl-hydantoïne.*

L'activité inhibitrice de la diphényl-hydantoïne vis-à-vis de la post-hypophyse paraît meilleure que celle de l'alcool. Le médicament est administré à la dose de 250 mg par voie veineuse. Une surcharge hydrique est réalisée conjointement.

Les résultats de cette épreuve sont superposables à ceux du test à l'alcool chez le sujet normal, chez les malades atteints d'hyperpituitarisme postérieur ou d'hypervasopressinisme autonome. Dans l'observation n° 1, il ne nous a pas paru présenter d'avantages particuliers par rapport au test à l'alcool.

d) *Test à l'acide éthacrynique.*

Cette épreuve est d'une importance capitale dans le diagnostic du syndrome de Schwartz-Bartter. Elle est basée sur le fait que l'acide éthacrynique inhibe la réabsorption du sodium au niveau de l'anse de Henlé, supprimant ainsi le gradiant osmotique cortico-papillaire responsable de la concentration des urines en présence de vasopressine. Il en résulte que la sécrétion ou l'hyper-

sécrétion d'hormone antidiurétique n'ont plus aucun effet sur le tube distal et que l'antidiurèse est supprimée.

De Sousa et Mach (293), les premiers, ont mis en évidence cette propriété de l'acide éthacrynique, qui est le seul capable de diluer les urines au cours du syndrome de Schwartz-Bartter.

La technique de l'épreuve est simple : on associe la surcharge hydrique et l'administration d'acide éthacrynique par voie veineuse à la dose de 50 mg ou par voie orale à raison de deux comprimés.

Toutes les demi-heures ont recueille les urines et l'on effectue une mesure des osmolarités sanguine et urinaire.

Dans la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, on assiste à une augmentation importante de la diurèse faite d'urines hypotoniques ; l'osmolarité urinaire s'effondre et peut devenir inférieure à l'osmolarité plasmatique ; la clearance de l'eau libre devient alors positive.

Nous avons obtenu des résultats semblables dans les observations n° 1 et 3. Dans l'observation n° 2, la clearance de l'eau libre s'est rapprochée de la valeur O ; on peut donc conclure qu'elle s'est positivée dans sa négativité.

e) *Restriction hydrique.*

Dans tous les cas de syndrome de Schwartz-Bartter, la restriction hydrique, poursuivie plusieurs jours à raison de 500 ml par jour, parvient à redresser la natrémie et à atténuer la natriurie. Ce test confirme le caractère dilutionnel de l'hyponatrémie : en effet, la restriction hydrique telle que les pertes urinaires et insensibles induisent une balance d'eau négative, amène une perte globale d'eau, d'où la restauration d'un volume hydrique normal et l'augmentation de la concentration sodée plasmatique (281, 282, 29).

III) *Mise en évidence directe de l'hypersécrétion de vasopressine.*

La mise en évidence d'une activité antidiurétique élevée dans les urines et, surtout, dans le plasma ou la tumeur constitue la preuve du diagnostic de syndrome de Schwartz-Bartter.

En 1962, ALEXANDER et FILBIN ont dosé pour la première fois l'activité antidiurétique des urines de deux malades porteurs d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (4). Depuis, de nombreux auteurs ont réalisé ce dosage, mais les résultats sont difficilement comparables car les conditions expérimentales étaient différentes (26, 47, 94, 117, 121, 179, 182, 184, 185, 187, 239, 243, 253, 273, 293, 307).

En 1964 LEE et BARRACLOUGH (181) ont effectué les premières mesures de l'activité antidiurétique du plasma. Depuis cette date une dizaine d'auteurs ont réaliser de tels dosages plasmatiques (26, 46, 48, 52, 117, 121, 185, 212, 229, 239, 253, 270).

Enfin, AMATRUDA et COLL (7) ont été les premiers à évaluer l'activité antidiurétique de la tumeur elle-même, dosage accompli depuis à vingt et une reprises (36, 46, 48, 52, 94, 115, 132, 179, 182, 187, 212, 223, 239, 270, 276, 278, 293, 308, 317, 324, 336).

Nous avons pu également réaliser ce test dans l'observation n° 3.

On dispose, à l'heure actuelle, de deux techniques de dosage : la technique radio-immunologique et les techniques biologiques.

Le dosage radio-immunologique est la technique idéale (GHARIB et Coll.) (130). Cette technique a été employée par UTIGER (317) pour le dosage de l'activité antidiurétique d'extraits tumoraux. Mais il s'agit encore d'une méthode expérimentale qui ne peut être entièrement

appliquée au dosage hormonal dans les domaines physiologiques ou physiopathologiques (22).

Le dosage biologique fait appel à des techniques multiples. Elles varient selon l'effet pris comme référence (action antidiurétique ou vasopressive), selon l'animal choisi (chien, chat, souris) et selon le milieu biologique utilisé (urines, sérum, tissu). Les résultats sont donc difficilement comparables.

Actuellement, une certaine unification tend à se réaliser. L'animal test est surchargé en eau et en alcool et on maintient sa diurèse hydrique en plateau par une perfusion intraveineuse continue, réglée sur les éliminations urinaires (GHARIB, JAHN), (130, 151). L'effet antidiurétique du milieu à tester est enregistré graphiquement et comparé à celui d'une dose connue d'arginine-vasopressine. Cette technique permet de déceler des quantités de principe antidiurétique de l'ordre de 1,5 microunité par millilitre de plasma et de 15 milli-unités par 24 heures dans les urines.

D'autres auteurs (22) étudient la diurèse d'un groupe de trois rats éveillés à qui l'on administre à deux reprises, à 15 mn d'intervalle, une charge hydrique représentant chaque fois 5 % de leur poids corporel. Les rats témoins reçoivent par voie intra-péritonéale, les premiers 2 ml de NaCl à 9 p. 1 000 et le second 2 ml de sérum d'un homme témoin. Le troisième rat reçoit 2 ml du sérum du malade à tester.

Cette méthode très simple a été employée dans nos observations 1 et 3 pour évaluer l'activité antidiurétique du sérum et de la tumeur.

D) DONNEES EVOLUTIVES.

L'évolution spontanée du syndrome de Schwartz-Bartter est assez variable. Elle dépend essentiellement de l'importance de la prise hydrique quotidienne. Parfois réduite du fait de l'hyperhydratation intracellulaire,

elle peut masquer ou faire disparaître le syndrome clinique. Ailleurs elle est importante, témoignant d'une altération du mécanisme de la soif (117) et aggravant les troubles tant cliniques que biologiques ; au bout d'un certain temps d'évolution, ces troubles biologiques ont tendance à s'estomper : c'est le « new steady state » sur lequel nous reviendrons plus tard.

L'incidence des thérapeutiques spécifiques de la maladie cancéreuse sur le syndrome biologique est difficile à apprécier. Après traitement combiné (radiothérapique et chimiothérapique), les perturbations hydro-électrolytiques se sont améliorés dans huit cas (7, 52, 148, 178, 263, 268, 281, 307). La polychimiothérapie aurait pour certains des effets favorables sur le syndrome (148, 281). L'action de la radiothérapie paraît, pour d'autres, plus nette (268).

La cure chirurgicale du cancer entraîne souvent la régression des troubles. Effectuée chez quatre malades, elle a amené une disparition totale des troubles dans trois cas. Le quatrième cas, rapporté par Claxton (71), concerne une malade chez laquelle les troubles biologiques n'ont pas disparus malgré une pneumectomie et une radiothérapie post-chirurgicale, peut-être à cause de la grande extension de la tumeur (71, 187, 308, 317).

Très importante du point de vue physiopathologique est l'observation de Heinemann (145), où la survenue spontanée d'une obstruction de la veine cave chez une malade porteuse d'un cancer anaplasique des bronches accompagné d'un syndrome de Schwartz-Bartter, abolit la perte sodée et ce, sans modification de la filtration glomérulaire ou de la sécrétion d'aldostérone.

L'amélioration ou la disparition, sous traitement, des troubles cliniques et biologiques est un argument indirect pour le diagnostic d'hypervasopressinisme paranéoplasique. Nous avons pu observer une telle évolution chez le malade de l'observation n° 2.

Les causes du décès sont le plus souvent liés à l'extension de la tumeur ou de ses métastases. Sur trente-six cas où le tableau de décès est rapporté, on ne trouve seulement que quatre cas où la mort paraît être dûe à des troubles liés à une intoxication par l'eau : diarrhée gravissime (281), œdème aigu du poumon (SCHWARTZ 1962), troubles neurologiques (71), œdème glottique (229). Dans tous les autres cas, les malades sont décédés dans un état cachectique important avec insuffisance respiratoire ou hépatique.

Nous avons pu dénombrer trente-huit vérifications anatomiques. Dans tous les cas sauf un (268), on note un envahissement médiastinal important avec de nombreuses métastases. Elles siègent le plus plus souvent au niveau du foie, des surrénales mais aussi de l'estomac, des reins, des os, du pancréas et du cerveau. L'envahissement des nerfs vagues et signalé dans onze cas (7, 8, 48, 102, 252, 281, 307, 313, 321, 337) évoqué dans deux cas (148, 313). Leur intégrité est expressément mentionnée dans deux cas (268). La veine cave supérieure était obstruée dans quatre cas (48, 94, 294, 321). Enfin, dans deux cas (48, 109), une métastase avait atteint l'hypophyse postérieure de façon sélective et l'avait complètement détruite.

Telle est la sémiologie étiologique, clinique, biologique et évolutive du syndrome de Schwartz-Bartter à la lumière de notre expérience personnelle et des données que nous avons pu recueillir dans la littérature.

Le tableau clinique et biologique que nous venons de décrire n'est pas toujours aussi complet, en particulier sur le plan clinique. Le syndrome d'antidiurèse inappropriée, souvent latent, doit être systématiquement recherché : en effet, d'authentiques observations de syndrome de Schwartz-Bartter comporte une natrémie normal (94) ou une natriurèse non exagérée (292).

CHAPITRE IV

PHYSIOPATHOLOGIE

A côté de faits bien établis, la physiopathologie du syndrome de Schwartz-Bartter n'est pas entièrement élucidée. Nous envisageons tout d'abord les preuves de la sécrétion inappropriée d'un matériel antidiurétique, puis nous aborderons la physiopathologie des peturbations biologiques.

A) PHYSIOPATHOLOGIE DU TROUBLE HORMONAL.

1) *Sécrétion inappropriée d'un matériel antidiurétique.*

Depuis la description initiale de Schwartz et Bartter, la notion est acquise d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (281). Nous en avons déjà exposé les preuves que nous rappellerons brièvement.

a) *Preuves indirectes.*

Les tests dynamiques fournissent des arguments indirects de la sécrétion d'un principe antidiurétique.

L'épreuve de surcharge hydrique met uniquement en évidence le caractère non freinable de la sécrétion d'hormone antidiurétique.

L'inhibition directe de l'antidiurèse que l'on réalise dans les épreuves à l'alcool et à la diphenyl-hydantoïne n'est efficace que dans les hyperpituitarismes postérieurs. Elle est inefficace au cours du syndrome de Schwartz-Bartter, ce qui confirme le caractère ectopi- et non freinable de la sécrétion antidiurétique.

Le test à l'acide éthacrynique fournit des arguments plus spécifiques de la sécrétion inappropriée de principe antidiurétique. Grâce à son point d'impact original sur la branche ascendante de l'anse de Henlé (136, 137), l'acide éthacrynique peut être qualifié d'inhibiteur périphérique de l'hormone antidiurétique. En effet, en empêchant la réabsorption active du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, il inhibe, par voie de conséquence, la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur. Cette épreuve constitue donc un excellent argument en faveur d'un hypervasopressinisme.

b) *Preuves directes.*

Elles sont constituées par la mise en évidence d'un matériel antidiurétique dans l'urine, le sérum et, surtout, la tumeur du malade. Ces preuves ne sont pourtant pas définitives à elles seules. En effet, les techniques actuelles de dosage permettent de mettre en évidence le principe antidiurétique à condition que l'hypersécrétion en soit abondante (29). Or, ce n'est pas obligatoire pour réaliser de tels syndromes (46, 325). Les dosages actuels peuvent donc conduire à des erreurs par défaut ou par excès.

II. — *Origine de la sécrétion inappropriée du matériel antidiurétique.*

a) *Origine hypothalamo-hypophysaire.*

Certains auteurs ont d'abord invoqué des lésions hypothalamo-hypophysaires à l'origine de la sécrétion inappropriée de principe antidiurétique. Il pourrait s'agir soit d'une lésion véritablement hypothalamo-hypophysaire, soit d'une perturbation des mécanismes régulateurs.

1) *Lésions hypothalamo-hypophysaire.*

On a constaté que certaines lésions de la région hypothalamo-hypophysaire s'accompagnaient de perturbations hydro-électrolytiques analogues à celles observées dans le syndrome de Schwartz-Bartter. Dans le cancer

bronchique primitif, ces zones diencéphaliques peuvent être atteintes de différentes façons. On peut observer des métastases dans la région hypothalamo-hypophysaire (338). Certains auteurs ont invoqué des mécanismes auto-immunitaires : c'est le cas des observations de TURNER et WILLIAMS (313) et de WILLIAMS (339) où existaient respectivement des signes de leuco-encéphalite plurifocale et une dermatomyosite. Cependant, les comptes rendus des autopsies que nous avons pu relever dans les observations de la littérature mentionnent rarement de telles lésions. Dans notre observation n° 3, nous n'avons pas retrouvé de lésions métastatiques dans la région hypothalamique.

2) *Hyperproduction hypothalamo-hypophysaire de matériel antidiurétique.*

La constation des signes d'hyperactivité sécrétoire neurohypophysaire a fait avancer l'hypothèse d'une hyperproduction d'hormone antidiurétique. MIGUERES et Coll, à l'autopsie de leur malade, constataient de telles images d'hyperactivité neurosécrétoire (229). Cependant, les travaux de VERNEY (324) ont établi que les osmo-récepteurs de la tige pituitaire et des noyaux supra-optiques n'agissaient pas sur la sécrétion de la vasopressine (qui serait continue), mais sur sa libération. De plus, VERNEY a constaté que la mise au repos des osmo-récepteurs, réalisée par exemple par l'hypo-osmolarité plasmatique provoquée par la sécrétion inappropriée et ectopique de vasopressine, entraînait des images d'accumulation hormonale.

En fait, de nombreuses constatations vont tout à fait à l'encontre de l'hypothèse d'un hyper-fonctionnement hypothalamo-hypophysaire. Les tentatives visant à bloquer l'intidiurèse par l'alcool ou la diphenyl-hydantoïne ont pratiquement toujours échouées dans les syndromes de Schwartz-Bartter authentiques (7, 48, 53, 94, 117, 180, 229, 252, 292, 321 339). Cela montre bien que l'hypersécrétion de matériel antidiurétique n'est pas d'origine neurophysaire. Au contraire, dans les hyperpituitarismes postérieurs, les substances inhibitrices précédentes bloquent régulièrement l'antidiurèse (135, 222). Dans

le même ordre d'idée, les épreuves de stimulation par la lysine-vasopressine ou la nicotine ne provoque pas d'antidiurèse supplémentaire (53).

3) *Altérations des mécanismes régulateurs.*

Plusieurs hypothèses ont été avancées. On peut concevoir une stimulation des récepteurs volosensibles intrathoraciques par la tumeur ou ses adénopathies. Cependant, on comprend mal pourquoi le syndrome de Schwartz-Bartter est l'apanage d'une variété histologique particulière, l'épithelioma anaplasique. D'autre part, cette hypothèse ne peut expliquer l'apparition du syndrome dans le cas de tumeurs extrathoraciques sans métastases médiastinales (179).

Dossetor et coll. (102) ont essayé d'incriminer une atteinte vagale par envahissement tumoral ou métastatique. Cette hypothèse est basée sur des faits cliniques et expérimentaux qui mettent en évidence le rôle de pneumogastriques dans le transport des influx inhibiteurs de la libération de vasopressine (129, 286, 315). Le nombre des observations de la littérature où un envahissement des nerfs vagues fut objectivé, s'élève à onze (7, 8, 48, 102, 252, 281, 282, 307, 313, 321, 337). Cependant, cette théorie ne permet pas d'expliquer les syndromes de Schwartz-Bartter qui surviennent dans le cas de tumeurs très localisées. Par ailleurs les autopsies confirment souvent l'intégrité des nerfs vagues. Dans l'observation n° 3, il ne fut pas rélévé d'atteinte vagale.

Enfin, deux observations de Bower (48) et de Eastridge (109) apparaissent extrêmement privilégiées : à l'autopsie, fut découverte une métastase détruisant complètement et de façon sélective l'hypophyse postérieure. Dans l'un des cas (48), les différentes études histologiques n'ont pu mettre en évidence de matériel neurosécrétoire au niveau des noyaux hypothalamiques.

Au total, malgré certaines discordances relevées à l'analyse des différentes observations de la littérature

(139), il semble bien que le matériel antidiurétique n'aie pas une origine hypothalamo-hypophysaire.

b) *Origine tumorale.*

La sécrétion d'un matériel antidiurétique par la tumeur ou par ses métastases est l'hypothèse admise par la plupart des auteurs depuis quelques années. Nous avons pu colliger 22 observations qui faisaient état de la découverte d'un principe antidiurétique dans les formations tumorales (7, 36, 46, 48, 52, 94, 115, 132, 179, 182, 187, 212, 223, 239, 270, 276, 278, 293, 308, 317, 324, 336). Dans l'observation n° 3 nous avons pu effectuer un dosage de l'activité antidiurétique de la tumeur. Le pouvoir antidiurétique constaté était notablement élevé. Il convient de rappeler que les dosages de l'activité antidiurétique des tumeurs causales sont très discordants. Certains objectivent un puissant pouvoir antidiurétique (223) et d'autres un pouvoir faible ou nul (46, 324). On sait, en effet, que les dosages biologiques manquent de précision et peuvent être insuffisants pour relever de faibles pouvoirs antidiurétiques (29). D'autre part, l'hypersécrétion n'est pas obligatoirement importante dans le syndrome de Schwartz-Bartter (264).

L'activité antidiurétique est généralement beaucoup plus élevée dans la tumeur primitive que dans les métastases ganglionnaires, hépatiques ou pancréatiques. Cependant, dans l'observation de Bower (48), la métastase hépatique non irradiée avait un pouvoir antidiurétique beaucoup plus élevée que celui de la tumeur bronchique qui avait été traitée par la radiothérapie. Il est donc recommandé de prélèver à titre de contrôle un fragment de tissu pulmonaire sain ainsi qu'un fragment de tissu hépatique ou ganglionnaire atteint ou voisin d'une métastase (264). Enfin, certains auteurs ont effectué des dosages de l'activité antidiurétique de tumeurs, en particulier des épithéliomas anaplasiques des bronches, qui ne s'accompagnaient pas de syndrome de Schwart-Bartter (293). Ces dosages n'objectivèrent pas d'activité antidiurétique. Il est donc absolument certain que dans

le syndrome de Schwartz-Bartter, la tumeur ou ses métastases contiennent un matériel antidiurétique.

A l'exemple de UNGER (314), plusieurs auteurs ont d'abord cru que la tumeur emmagasinait le matériel antidiurétique pour le libérer ensuite. Plusieurs faits vont à l'encontre de cette hypothèse, en particulier, les constatations de BOWER et MASON qui rapportent l'observation d'un malade chez lequel le neuro-hypophyse était complètement détruite par un métastase (48). Des constatations analogues ont été faites par EASTRIDGE, HUGHES et FIELDS (109).

Il est probable que c'est la tumeur elle-même qui fabrique la substance antidiurétique. En faveur de cette hypothèse, il convient de citer la découverte de grains de sécrétion au niveau des cellules tumorales, en microscopie électronique (117, 336). Il s'agit de formations de 0,050 à 0,140 microns de diamètre dont la présence affirmerait le caractère endocrine de la tumeur. Il faut cependant noter que des études antérieures (249) ou comparatives (336) ont relevé l'existence de formations analogues évoquant une sécrétion tumorale, dans les épithéliomas anaplasiques à petites cellules.

Cette hypothèse de sécrétion tumorale de matériel antidiurétique est d'autant plus vraisemblable qu'il est actuellement prouvé que certains cancers peuvent produire diverses substances à action hormonale. Cela a été prouvé pour les hormones corticotrope, thyréotrope et parathyroïdienne, pour l'insuline, le glucagon, l'erythropoïetine et la gonadotrophine chorionique dont on connaît les syndromes cliniques et biologiques correspondants. On peut donc actuellement admettre l'origine tumorale du matériel antidiurétique. Reste à savoir si ce matériel est bien la vasopressine ou un polypeptide apparenté.

III) NATURE DE LA SUBSTANCE SECRETEE

Différentes méthodes ont été utilisées pour essayer de préciser la nature de cette substance. Elles se basent

sur la comparaison de propriétés physico-chimiques, biologiques et pharmacologiques connues de l'arginine-vasopressine ou de l'ocytocine avec les propriétés correspondantes de l'extrait tumoral que l'on veut tester.

a) *Action de l'acétone, de l'acide acétique et du thioglycholate de sodium.*

L'arginine-vasopressine est insoluble dans l'acétone et soluble dans l'acide acétique dilué. La thioglycholate de sodium est capable de l'inactiver par l'ouverture du pont disulfure de la cystine. AMATRUDA et coll. en 1963, puis BARTTER et SCHWARTZ en 1967 identifièrent le principe antidiurétique à l'arginine-vasopressine. En effet, l'activité antidiurétique de cette substance était du même type que celle de l'arginine-vasopressine puisqu'elle était inhibée par le thioglycholate de sodium et que ces courbes d'action en fonction de la dose avait la même allure que celles de l'arginine-vasopressine (7, 29).

b) *Action de certains enzymes.*

BARRACLOUGH et coll. ont pu montrer que l'extrait tumoral était inactivé à 95 % après incubation en présence de tyrosinase à pH 7,5 pendant une heure, alors que, à pH 3, seulement 15 % de l'activité était perdue (27). Des résultats identiques sont retrouvés pour l'arginine-vasopressine (31). L'inactivation peut également être obtenue par la trypsine qui fait disparaître le groupement glycinamide terminal.

c) *Activités pharmacologiques.*

Les activités ocytociques sont évaluées au moyen de techniques variées : étude de l'effet utéronique chez la rate, de la tension artérielle du poulet, de l'effet galactokinétique chez la lapine. L'activité vasopressive est étudiée en fonction des variations de la tension artérielle et de l'effet antidiurétique chez le rat. Après avoir testé les diverses activités pharmacologiques de la substance

à action hormonale élaborée par la tumeur, on peut les comparer à celles de polypeptides de référence (arginine-vasopressine 1 mg, ocytocine 1 mg, arginine-vasotocine 1 mg, mélange à parties égales d'ocytocine et d'arginine-vasopressine).

C'est ainsi que BERDE, pour la première fois en 1965, a pu étudier le profil pharmacologique du matériel antidiurétique isolé à partir d'un épithélioma anaplasique bronchique à petites cellules. Les activités antidiurétiques, vasopressives et galactokinétiques étaient respectivement de 100 %, 80 % et 19 % pour l'extrait tumoral alors qu'elles sont de 100 %, 100 % et 16 % pour l'arginine-vasopressine. L'auteur pouvait conclure à la proche parenté, sinon à l'identité, du polypeptide contenu dans la tumeur et de l'arginine-vasopressine (294).

MARKS, BERDE et coll. ont effectué en 1968 des travaux comparables dans le cas d'un épithélioma pseudo-glandulaire du pancréas (223). Le profil pharmacologique n'était ni celui de l'arginine-vasopressine ni celui de l'ocytocine. Les auteurs ont tenté de donner plusieurs explications à ce résultat. Il était possible que la substance hormonale synthétisée par la tumeur soit un polypeptide de structure encore inconnue. Ce pouvait être également un corps voisin de l'arginine-vasotocine, hormone neurohypophysaire que l'on trouve chez les mammifères autres que les vertébrés. En fait, l'hypothèse la plus vraisemblable est que la tumeur pancréatique ait sécrété un mélange d'arginine-vasopressine et d'ocytocine à parties égales (312). En effet, le profil pharmacologique d'un tel mélange correspondait pratiquement à celui de l'extrait tumoral. Il est à noter que la sécrétion d'ocytocine et d'arginine-vasopressine à parties égales représente la modalité normale de sécrétion de la post-hypophyse (25, 146).

d) *Détection radio-immunologique.*

La méthode radio-immunologique, utilisée pour la première fois par UTIGER (317), constitue certainement

le moyen de détection *le plus spécifique* de l'hormone antidiurétique. Elle permet de déceler des quantités d'hormones antidiurétiques de l'ordre de 7,5 micro-unités.

Cette identité du principe antidiurétique et de la vasopressine a été récemment confirmée par les études chromatographiques réalisées par LIPSCOMB et coll. (212). Elles révèlent en effet un coefficient de partage identique entre le matériel tumoral antidiurétique et l'arginine-vasopressine purifiée.

A l'heure actuelle, l'accord est fait pour dire que le matériel antidiurétique responsable des troubles biologiques est sécrété par la tumeur. La sustance polypeptidique, possédant un pont disulfure, est très voisine, sinon identique, à l'hormone antidiurétique humaine. On admet que l'aptitude à sécréter un matériel hormonal résulterait d'une dédifférenciation de la cellule cancéreuse. La suppression de l'activité d'un gêne répresseur inhibant l'activité glandulaire au niveau des cellules différenciées est invoquée par certains auteurs. La production hormonale par la tumeur serait donc l'indice d'une dédifférenciation plutôt que d'une spécialisation de la cellule cancéreuse (336).

B) PHYSIOPATHOLOGIE DU TROUBLE BIOLOGIQUE

1) *Troubles plasmatiques.*

L'hyponatrémie, caractéristique biologique essentielle du syndrome est d'une interprétation physiopathologique relativement aisée. Elle peut disparaître si l'on restreint les apports hydriques. Au contraire les surcharges en eau importantes ou rapides augmentent son intensité (72, 117).

Elle est la conséquence de la dilution des liquides corporels et de l'augmentation de l'excrétion sodée rénale. En fait, ce deuxième facteur est très accessoire.

La rétention hydrique secondaire à l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique représente le mécanisme physiopathologique essentiel de l'hyponatrémie.

a) *La rétention hydrique.*

Plusieurs constatations permettent d'affirmer que l'hyponatrémie résulte d'une dilution plasmatique :

— l'abaissement de l'hématocrite, du taux des protéines plasmatiques (117, 210, 271) et du taux de l'urée sanguine (139, 158, 218, 317) sont les premiers arguments en faveur de la dilution du secteur plasmatique. Il est bien évident que ces troubles sont variables, au prorata des fluctuations de l'apport hydrique.

— L'étude des électrolytes échangeables a montré que le sodium diffusible était le plus souvent normal ou légérement élevé (27, 58, 117, 139, 239). Il fut abaissé de façon peu importante dans une observation (116). Le potassium échangeable est habituellement normal (116, 139, 239) diminué dans un cas (117). En se référant à la formule d'EDELMAN (NaS = Nae + Ke/eau totale) (111), on peut conclure que l'eau totale est augmentée puisque le sodium et le potassium échangeables sont toujours pratiquement normaux.

— Les mesures des compartiments liquidiens confirment cette évaluation indirecte.

Le volume plasmatique est le plus souvent augmenté (27, 48, 180), parallèlement à l'intensité de l'apport liquidien (72). Les mesures de la masse sanguine, dans des conditions variables de prise hydrique, ont révélé que la natrémie était une fonction linéaire de la volémie (117). Dans d'autres cas, le volume plasmatique a été trouvé normal (34, 53, 148) et stable quelque soit le chiffre de la natrémie (158). Ceci est surtout vrai pour un apport hydrique normal ou progressivement augmenté, mais au total inférieur à 2 litres par jour (158).

Le compartiment extra-cellulaire est normal (53, 139), ou le plus souvent augmenté (27, 86, 116, 281, 292), même en période de restriction hydrique (117).

Le rapport entre le compartiment extra-cellulaire et l'eau totale est normal ou discrètement abaissé (116).

L'eau totale est toujours augmentée (27, 116, 117, 139, 158, 208, 293).

L'hyponatrémie est donc la conséquence de la dilution d'un stock sodé sensiblement normal par un certain degré d'inflation hydrique. L'hypersécrétion non freinable d'hormone antidiurétique est à l'origine de la rétention hydrique par réabsorption excessive d'eau au niveau du tube distal.

Cette rétention hydrique se répartirait de façon harmonieuse entre milieux extra et intra-cellulaire lorsque le pool sodique est conservé (116). L'absence d'œdèmes en présence d'un sodium échangeable s'explique par une rétention hydrique au total peu importante (29).

b) *L'augmentation de la natriurèse.*

L'augmentation de la natriurèse ne semble jouer qu'un rôle accessoire dans la génèse de l'hyponatrémie (29). En effet, le bilan sodé est le plus souvent équilibré : après une surcharge hydrique, les bilans sodés, devenus transitoirement négatifs, se normalisent rapidement (53). L'évaluation du sodium échangeable révèle alors que le pool sodé est normal ou très légèrement abaissé (116).

c) *Autres facteurs.*

La rétention hydrique ne saurait expliquer entièrement l'hyponatrémie. En effet, pour des natrémies très basses, inférieures à 120 meq/l, l'inflation hydrique et même une éventuelle perte sodée par hypernatriurèse

ne sont pas les seuls mécanismes physiopathologiques de l'hyponatrémie. GRANTHAM et KAYE ont montré, par des biopsies musculaires, qu'il existe une augmentation du sodium musculaire (139, 158). Cette élévation de la teneur des cellules en sodium est parallèle à l'intensité de l'hyponatrémie. Ces troubles sont sous l'influence de la vasopressine qui agit sur la perméabilité de la membrane cellulaire au sodium. Pour KAYE (158), le passage de sodium dans la cellule s'accompagne d'une entrée concommittente d'eau, aggravant encore l'hyperhydratation cellulaire.

Ainsi, les hyponatrémies intenses des états d'équilibre (« new steady state »), inférieures à 120 meq/l, qui s'observent à la suite des épreuves de surcharge hydrique supérieure à 2 litres par jour, s'expliqueraient par la conjonction de plusieurs mécanismes :

— augmentation importante de l'eau totale et, en particulier, du volume des espaces extra-cellulaires;

— passage du sodium dans les cellules;

— baisse du pool sodique avec bilan sodé négatif par perte sodée urinaire.

Cependant, BARTTER et SCHWARTZ (29, 281) estiment que ces mécanismes sont insuffisants pour expliquer l'hyponamétrie et l'hypo-osmolarité sanguine dans les « états d'équilibre ». En effet l'entrée du sodium dans les cellules qui s'accompagnent d'une entrée d'eau, devrait diminuer la volémie et normaliser dans une certaine mesure la natrémie. En hyperhydratation, une perte du potassium cellulaire avec passage parallèle du sodium dans la cellule pourrait expliquer l'hypotonie considérable que l'on observe (117, 158). Les constatations de FAYE qui observe une baisse du potassium échangeable sont en faveur de cette hypothèse (117). Mais d'autres auteurs nient toute déperdition potassique par la cellule (218, 299). Les hypo-osmolarités majeures pourraient alors être expliquées par une perte d'autres cations tels le magnésium ou les amino-acides.

En fait, ils sont en trop faible quantité pour que leur perte puisse suffire à expliquer une telle différence osmotique. SCHWARTZ et BARTTER invoquent finalement une « inactivation des solutés intracellulaires » (29).

En réalité, l'augmentation du capital hydrique est le mécanisme physiopathologique essentiel de l'hyponatrée au cours du syndrome de Schwartz-Bartter. En effet la restriction hydrique illustre bien le rôle capital de ce mécanisme puisque, à elle seule, même en régime désodé, elle suffit pour corriger l'hyponatrémie.

II) TROUBLES URINAIRES

a) *Physiopathologie de la natriurèse.*

L'hypernatriurèse est l'un des éléments du tableau biologique du syndrome de Schwartz-Bartter. Elle frappe davantage par son caractère paradoxal, eu égard de l'hyponatrémie, que par sa valeur absolue.

Pour un apport hydrique normal, l'administration de vasopressine à des sujets d'expérience ou l'hypersécrétion inappropriée chez les sujets malades détermine les troubles biologiques du syndrome de Schwartz-Bartter; mais, fait essentiel, le bilan sodé est équilibré ou légèrement positif. Le bilan sodé ne devient négatif que dans les cas de surcharges hydriques, avec ou sans apport sodé, ou lors d'administration de sel sans restriction hydrique (116, 150, 176, 183, 185, 187, 271).

Si l'on cesse la surcharge hydrique, le bilan sodé s'équilibre rapidement et il s'installe un nouvel état d'équilibre un « new steady state » selon les auteurs anglo-saxons, caractérisé par une hyponatrémie plus importante qu'avant la surcharge hydrique, avec bilan sodé positif.

Toute nouvelle surcharge liquidienne provoque une nouvelle réponse natriurétique qui passe par un maximum et s'épuise. Un nouvel état d'équilibre s'installe avec une natrémie encore plus basse qu'auparavant.

La natriurèse n'est donc élevée que dans le cas d'une surcharge liquidienne ou sodée. Pour un apport hydrique normal la natriurèse n'est pas notablement augmentée. Dans ce cas, la réabsorption d'une certaine fraction d'eau libre rend compte de l'augmentation de la natriurèse, due en fait à la rétention hydrique.

Pour de Sousa et Mach (293), trois facteurs pourraient intervenir dans la génèse de l'hypernatriurèse :

— une augmentation de la filtration glomérulaire,
— une diminution de la sécrétion d'aldosterone,
— une baisse de la réabsorption sodée proximale, liée directement ou indirectement à l'hormone antidiurétique.

1) *Augmentation de la filtration glomérulaire.*

Certes l'élimination urinaire du sodium est directement proportionnelle au volume du filtrat glomérulaire. L'augmentation de la volémie qui majore la quantité de plasma filtré pourrait donc expliquer cette hypernatriurèse paradoxale (72). Différents auteurs invoquent ce mécanisme aussi bien dans le syndrome de Schwartz-Bartter (139, 281, 292) que dans l'administration expérimentale de vasopressine (176). Mais la natriurèse ne peut s'expliquer par ce seul mécanisme. En effet, différentes expériences, notamment celle de Rector et coll. (260, 262), ont démontré que l'hypernatriurèse provoquée par la surcharge hydrique n'était pas supprimée par la constriction supra-rénale de l'aorte. Avec Lindheimer (198), on peut donc penser que l'augmentation de la filtration glomérulaire n'explique pas à elle seule l'hypernatriurèse importante. Il est cependant probable qu'elle y contribue en partie (72).

2) *Diminution de la sécrétion d'aldostérone.*

En 1957, Schwartz avait suggéré une diminution de la sécrétion d'aldostérone pour expliquer l'hypernatriurèse (281). Cependant, les taux de sécrétion ou d'excrétion de l'aldostérone au cours du syndrome de

Schwartz-Bartter sont normaux ou même augmentés (29, 185). Par ailleurs, les gluco et les minéralocorticoïdes ne sont pas capables d'empêcher la perte urinaire de sodium dans certaines conditions expérimentales, chez des sujets normaux ou addisonniens surchargés en vasopressine (99, 155, 190, 191, 260). De même, ils sont inefficaces dans le syndrome de Schwartz-Bartter, s'ils sont utilisés aux doses suffisantes pour corriger par exemple une insuffisance surrénale (53, 117, 281, 299). Seuls, les minéralocorticoïdes à fortes doses ont pu quelquefois réduire la natriurèse sans pour autant faire augmenter la natrémie si l'apport hydrique est maintenu (268, 281, 282).

On sait que la régulation de la sécrétion d'aldostérone est sous la dépendance de plusieurs facteurs dont deux sont essentiels :

— action du système rénine-angiotensine, qui est mis en jeu par l'hypovolémie qui entraîne la libération de rénine. Celle-ci permet la transformation de l'hypertensinogène en angiotensine I puis II. L'angiotensine II augmente les résistances vasculaires périphériques et stimule la sécrétion d'aldostérone;

— rôle de l'hyponatrémie, stimulus direct de l'aldostérone, ne mettant pas en jeu le système rénine-angiotensine.

Il est capital de noter que l'activité rénine plasmatique a toujours été observée normale ou basse quand elle a été mesurée, quelles que soit les conditions d'apport hydrique ou sodé ((58, 183). Ce niveau de l'activité rénine plasmatique est du à l'état d'inflation permanent du secteur extra-cellulaire qui déprime la sécrétion de rénine. VANDER (319) a suggéré l'hypothèse d'une inhibition directe de la sécrétion de rénine par la vasopressine. En fait, FONTENAILLE et coll. (121) ont observé récemment chez deux malades une augmentation de l'activité rénine sous l'effet de son stimulus physiologique (variations de la volémie) en dépit d'une éventuelle action inhibitrice de la vasopressine.

Malgré l'existence d'une activité rénine plasmatique normale ou basse, la sécrétion d'aldostérone persiste. En effet, les valeurs de l'aldostéronurie sont normales et stables, indépendantes des variations de la volémie, de la natriurèse et de l'activité rénine plasmatique.

Certains auteurs, LEGRAND et coll. (183), LENGLET et coll (187), avaient observé que l'adostéronurie était indifférente aux variations de l'apport hydrique et n'était sensible qu'aux modifications de l'apport sodé. LEGRAND et FAYE (183) considèrent en effet le régime désodé comme le stimulus essentiel de la sécrétion d'aldostérone. Leurs constatations et celles de FONTENAILLE et coll. (121) sont tout à fait concordantes sur ce point. Le système rénine-angiotensine, même stimulé efficacement par une diminution de la volémie, est incapable d'augmenter la sécrétion d'aldostérone si l'apport sodé est constant.

Il est à noter également que le tubule rénal n'est pas insensible à l'action de l'aldostérone. En effet, lorsque celle-ci s'élève, l'excrétion sodée urinaire diminue (187). Il n'y a donc pas de phénomène d'échappement du tube rénal à l'action de l'aldostérone.

De toutes ces constatations, il ressort que ni une atteinte du système rénine-angiotensine-aldostérone ni un échappement du tube rénal à l'effet de l'aldostérone ne peuvent convenablement expliquer la fuite sodée urinaire (117, 187). Cependant, sur le plan purement théorique, certaines observations de la littérature particulièrement complètes permettent de mieux connaître les mécanismes régulateurs de la sécrétion d'aldostérone et de l'activité rénine. Celle-ci dépendrait essentiellement des variations de la volémie alors que la sécrétion d'aldostérone serait surtout sensible aux variations des apports sodés (121).

3) *Diminution de la réabsorption du sodium par le tube proximal.*

Diverses études expérimentales ont montré que l'augmentation du volume extra-cellulaire était capable d'entraîner une diurèse sodée par inhibition de la réabsorption sodée proximale (expéiences de microponction du tubule rénal) (99). Ces faits ont pu être mis en évidence chez l'animal soumis à un apport de minéralocorticoïdes et à un clampage artériel partiel aortique ou rénal, pour éliminer une augmentation du filtrat glomé-

rulaire (99, 328). Ces travaux expérimentaux ont prouvé qu'un facteur humoral natriurétique apparaissait dans le sérum des abimaux soumis à une telle inflation du secteur extra-cellulaire. Ce principe natriurétique ou « troisième facteur » inhiberait la réabsorption de sodium par le tube proximal (55, 99, 151, 224, 309, 328). WARDENER, en 1961 (328), a, le premier, évoqué son existence et mnotré qu'il aurait une demi-vie très courte (274, 330). Cela expliquerait les résultats divergents obtenus par différents auteurs, aussi bien dans les expériences de circulation croisée (154, 195, 220) que dans l'étude du pouvoir natriurétique des dyalisats de plasma d'animaux surchargés en eau et en sel (194, 261, 341).

La sécrétion du troisième facteur serait sous la dépendance des volorécepteurs veineux centraux. En effet, la stimulation de ces derniers par l'occlusion des carotides (84) ou par respiration en pression négativ (297) fait apparaître ce facteur dans le plasma et les urines. Par ailleurs, la ligature de la veine cave inhibe la réabsorption de sodium par le tube proximal dans les expériences d'expansion aiguë du secteur extracellulaire où l'on maintient constant le niveau de sécrétion des minéralo-corticoïdes et le volume du filtrat glomérulaire (70). Ce fait a été retrouvé en clinique dans une observation privilégiée de syndrome de Schwartz-Bartter, HEINEMANN (145) a noté la disparition de la fuite sodée lors d'une obstruction de la veine cave supérieure sans qu'il ait existé d'hyperaldostéronisme associé. BARRACLOUGH (27), dans les mêmes circonstances, a remarqué aussi une diminution de la natriurèse.

L'origine de ce troisième facteur est très discutée. Il ne serait produit ni par les surrénales (297, 309) ni par le rein (274). Sa sécrétion se ferait au niveau du foie selon certains auteurs (297). En réalité, plusieurs faits plaident en faveur d'une origine hypothalamique : des lésions de l'hypothalamus postérieur provoquent en effet, chez le rat, une perte urinaire de sodium (82) ; la destruction des noyaux paraventriculaires (159), l'injection de solutés salés hypertoniques dans le troisième ventricule (10, 101) déterminent également une natriurèse importante, même lors d'administration simultanée d'aldostérone ou chez des animaux ayant un diabète insipide (10).

Cort et coll. (82) ont pu isoler ce facteur. Il s'agit d'un polypeptide proche de l'ocytocine mais non identique à cette hormone. Des études récentes ont en effet prouvé que l'ocytocine n'était pas responsable de l'augmentation de la natriurèse dans les expérience d'expansion aiguë du secteur extra-cellulaire (225).

Ce troisième facteur n'est pas non plus l'hormone antidiurétique (330). Cependant de nombreux travaux ont révélé que la vasopressine avait une action natriurétique. Cette propriété a pu être démontrée chez l'homme buvant de l'eau de mer et chez l'animal deshydraté après action de l'alcool ou après un séjour en atmosphère réchauffée (15, 18, 20, 22). Mais on a pu prouver que le site d'action de l'hormone antidiurétique n'était pas le tube proximal (91). D'autre part, si l'on identifie le troisième facteur et cette hormone hypophysaire, il serait difficile d'expliquer la diminution de la natriurèse que l'on observe lors d'une restriction hydrique chez les sujets sains soumis à l'administration continue de vasopressine ou chez les malades porteurs d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (29, 117, 281). En réalité, l'action natriurétique de la vasopressine ne s'exercerait que par l'intermédiaire du troisième facteur. En effet, l'hypervolémie secondaire à la réabsorption accrue de l'eau par le tube distal suscite la libération du troisième facteur et par voie de conséquence induit une augmentation de la natriurèse. Dans le syndrome de Schwartz-Bartter, l'existence de ce principe natriurétique pourrait expliquer l'hypernatriurèse avec bilan sodé négatif, secondaire aux surcharges hydriques ou sodées. De telles surcharges provoquent en effet un accroissement rapide du volume plasmatique (183) et une libération du troisième facteur à l'origine de la fuite sodée urinaire.

L'existence de ce troisième facteur permettrait également de comprendre les raisons de la disparition de la perte sodée dans les « steady states » qui font suite aux surcharges hydriques. En effet, après la surcharge en eau, il se produit une diminution du pool sodique (116) qui s'accompagne d'une baisse de la volémie avec diminution du rapport liquides extra-cellulaires/eau totale. Cette baisse de la volémie inhiberait la production du

troisième facteur, entraînant ainsi la disparition de l'hypernatriurèse et la constitution d'un nouvel état d'équilibre du bilan sodé.

Cependant, les mesures de l'effet natriurétique des urines ou du sérum des malades atteints d'un syndrome de Schwartz-Bartter donnent des résultats très discordants (117, 239). Une des raisons de ces résultats divergents peut être la demi-vie très brève du principe natriurétique.D'autre part, un effet natriurétique important a pu être constaté par certains auteurs en période de restriction hydrique alors qu'il était presque nul en période d'expansion du secteur extra-cellulaire (117). Par contre, GHARIB, chez cinq malades, a pu mettre en évidence ce principe dont l'injection au rat était suivi d'une augmentation de la natriurèse (GHARIB : thèse méd. Lyon, 1968, dactylographié). LENGLET et coll. (187) n'ont pu objectiver ce facteur dans le sang veineux mais ils se sont aperçus qu'il était beaucoup plus aisé de l'isoler dans le sang artériel.

L'existence du troisième facteur ne saurait expliquer la natriurèse paradoxale observée dans les hyponatrémies avec volume plasmatique normal (34, 53, 148, 158) et apport hydrique normal ou très progressivement augmenté. Certains auteurs invoquent alors des mécanismes régulateurs intrarénaux (209) sensibles à la diminution de la pression onchotique des protéines à l'origine d'une baisse de la réabsorption sodée proximale (329).

La physiopathologie de l'hypernatriurèse dans le syndrome de Schwartz-Bartter n'est donc pas entièrement résolue. Cela tient certainement aux conditions expérimentales très différentes dans lesquelles se trouvent les auteurs, aux moyens d'exploration encore imparfaits et, surtout à la multiplicité des mécanismes régulateurs impliqués. Cette natriurèse paradoxale apparaît en définitive comme un facteur capital dans le maintien d'une volémie subnormale chez des sujets qui ne peuvent convenablement excréter de l'eau libre par suite de la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

b) *Physiopathologie de l'hyperosmolarité urinaire.*

L'existence d'une hyperosmolarité urinaire persistante est l'un des éléments essentiels du tableau biologique du syndrome de Schwartz-Bartter. Chez ces malades, l'osmolarité urinaire est constamment beaucoup plus élevée que l'osmolarité plasmatique.

L' « eau libre » est le volume urinaire fictif que le sujet devrait théoriquement émettre pour que les urines et le plasma soient iso-osmotiques. Cette notion d'eau libre traduit la capacité du rein à s'adapter aux variations de l'osmolarité des milieux extra et intra-cellulaires. Chez le sujet normal, hyperhydraté, l'osmolarité urinaire tend à devenir inférieure à celle du plasma : il se produit l'excrétion d'une certaine quantité d'eau libre. Inversement, chez le sujet normal deshydraté, l'osmolarité urinaire est supérieure à celle du plasma et le sujet épargne une certaine fraction d'eau libre pour assurer l'homéostasie de ses milieux intérieurs.

La clearance de l'eau libre (Ch20) est donc le volume en excès ou en défaut par rapport à la clearance osmolaire (Cosm).

On peut ainsi établir la formule :

$$CH2O = V - \left(\frac{V \times Uosm}{Posm}\right)$$

où

CH2O = clearance de l'eau libre
V = volume urinaire en ml/mn
Uosm = osmolarité urinaire en milliosmoles/litre
Posm = osmolarité plasmatique en milliosmoles/litre

Dans le syndrome de Schwartz-Bartter, l'urine est hypertonique par rapport au plasma et la clearance de l'eau libre est toujours négative. Ces faits sont facilement expliqués par l'existence de l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique qui rend compte de la réabsorption accrue d'eau par le tube distal (29, 210, 264, 281).

Cependant, on constate chez certains malades une hypotonie urinaire lors de l'expansion aiguë des secteurs extra-cellulaires, provoquée par une perfusion de soluté salés isotoniques (281). Cette même observation a pu être faite chez le chien au cours de perfusion de solutés salés avec administration conjointe de vasopressine (335). Cette hypotonie urinaire paradoxale s'explique par un phénomène d'échappement du tubule rénal à l'action de la vasopressine (292). BARTTER (29) attribue cette dilution urinaire à une augmentation de l'écoulement tubulaire de sorte que le temps n'est pas suffisant pour que l'équilibration osmotique, dans la portion distale du néphron, soit correcte.

Par ailleurs, la baisse de l'osmolarité urinaire dans la création d'un nouvel état d'équilibre à la suite d'une expansion aiguë du secteur extra-cellulaire paraît très paradoxale en présence d'une sécrétion élevée de vasopressine (29). On admet qu'il existe soit une baisse de la tonicité intramédullaire secondaire à une diminution du transfert sodé dans l'anse de Henlé (113), soit une impossibilité du liquide tubulaire distal à s'équilibrer avec la médullaire en raison de l'hypotonie marquée des liquides extra-cellulaires (150, 189).

Signalons enfin que l'utilisation de la formation d'eau libre après charge hydrique comme seul critère de diagnostic peut conduire à des résultats faussement positifs ou négatifs (29). Des urines diluées moins que le maximum peuvent, en effet, être observées dans différentes affections comme l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose hépatique. Ce défaut d'excrétion d'eau libre peut alors résulter soit d'une excessive réabsorption proximale de sodium et d'eau (32, 279), soit d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (67, 241), posant alors le problème de la limite nosologique du syndrome de Schwartz-Bartter.

CHAPITRE V

PROBLEMES NOSOLOGIQUES

Une hyponatrémie avec clearance de l'eau négative peut être observée dans des affections nombreuses et variées. Ce sont tous les états d'hypervasopressinisme que l'on peut avec LINQUETTE (210) classer en trois grands groupes :

— les hypervasopressinismes autonomes;

— les hypervasopressinismes liés à une atteinte de l'appareil régulateur ;

— les hypervasopressinismes réactionnels.

A) HYPERVASOPRESSINISMES AUTONOMES

Ils sont définis par la libération inappropriée d'hormone antidiurétique ou de matériel semblable à partir d'une source ectopique qui est en général une tumeur maligne ou ses métastases. Cette hypersécrétion n'est pas freinable puisque les épreuves déprimant normalement la mise en circulation de vasopressine sont sans effet (Test à l'alcool et à la diphenyl-hydantoïne).

C'est le cadre du syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome décrit en règle générale au cours des cancers anaplasiques bronchiques à petites cellules. Il a cependant été observé lors d'autres tumeurs pulmonaires : épithéliomas épidermoïdes (46, 106, 259) ou adénocarcinomes (Schwartz : un published data ; 1962 ; 109, 139, 278, 308). D'authentiques observations de ce syndrome ont pu

également être décrites dans d'autres affections tumorales malignes : thymome (178), lymphosarcome (143), cancer du pancréas (223, 291), cancer duodénal (179).

B) HYPERVASOPRESSINISMES REACTIONNELS

Le terme d'hypervasopressinisme réactionel groupe des états morbides très variés dans lesquels l'hormone antidiurétique, bien que libérée en excès, est sécrétée suivant des mécanismes physiologiques. Dans toutes ces affections, il existe une hyponatrémie, plus ou moins nette, avec clearance de l'eau libre négative. Mais le caractère distinctif avec les hypervasopressinismes autonomes réside dans le fait que la clearance de l'eau libre est positivée après charge hydrique ou par l'épreuve à l'alcool. Le plus souvent transitoires, ces états disparaissent avec la guérison de la maladie causale.

Linquette (210) classent ces hypervasopressinismes réactionnels en deux groupes :

— hypervasopressinismes réactionnels par hypovolémie absolue;

— hypervasopressinismes réactionnels par hypovolémie efficace.

a) *Hypervasopressinismes réactionnels par hypovolémie absolue.*

1) *L'insuffisance surrénalienne.*

L'insuffisance surrénalienne est une des causes d'hyponatrémie avec clearance de l'eau libre négative. Elle associe classiquement une hyponatrémie, une opsiurie et une perte urinaire de sodium avec urines concentrées. La clearance de l'eau libre est susceptible de se positiver sous cortisol ou après surcharge hydrique (118, 131, 175, 285, 289).

La physiopathologie de l'hypervasopressinisme est mal élucidée. Il existerait une augmentation de la libération d'hormone antidiurétique induite par l'hypovolémie, mais les dosages de la vasopressine circulante sont

assez discordants (2, 161, 289). Il pourrait aussi exister un antagonisme des effets du cortisol et de la vasopressine au niveau du tube rénal. En l'absence d'une sécrétion suffisante de cortisol, l'action de l'hormone antidiurétique serait prépondérante (2, 98).

2) *L'hypopituitarisme antérieur.*

L'hypopituirarisme antérieur s'accompagne quelquefois d'une sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique (45, 134, 289). On a rapproché ces états de ceux observés dans l'insuffisance surrénale car les gluco-corticoïdes corrigent les troubles biologiques (134, 160). De même, l'alcool a pu permettre d'obtenir un résultat identique (134). Ces constatations suggèrent le rôle essentiel joué par l'insuffisance surénalienne de l'hypopituitarisme antérieur dans la genèse de l'hypervasopressinisme.

3) *Traitements prolongés par les salidiurétiques - Néphropathies avec perte de sel.*

Il existe également un hypervasopresinisme réactionnel dans les traitements prolongés par les salidiurétiques (Decourt) et surtout, dans les néphropathies avec perte de sel (311). La fuite sodée urinaire est à l'origine d'une diminution du pool sodique et d'une hypo-osmolarité plasmatique. Il en résulte une hypovolémie par mouvement de l'eau vers le secteur cellulaire. La correction de la perte de sel par les solutés salés hypertoniques restaure le pool sodique et lavolémie et, par conséquent, fait disparaître l'hypervasopressinisme (116).

b) *Hypervasopressinismes réactionnels par hypovolémie* efficace.

Un état d'hypervasopressinisme réactionnel peut être observé dans les cas où existe une réduction du volume plasmatique. Dans ces affections, le compartiment extra-cellulaire est normal ou légèrement augmenté, mais la diminution de la masse sanguine circulante conditionne l'hypervasopressinisme.

Deux situations peuvent être rencontrées :

— diminution de la « tension » au niveau des osmorécepteurs et des volorécepteurs.

— hypovolémie des syndromes œdémateux.

1) *Diminution de la « tension » au niveau des osmorécepteurs et des volo-récepteurs.*

Dans le syndrome post-commissurotomie, il existe une baisse brutale de la pression auriculaire gauche. Il en résulte une stimulation des volorécepteurs et l'installation d'un hypervasopressinisme réactionnel, généralement assez transitoire (210).

Le myxœdème, en dehors de toute insuffisance surrénalienne, s'accompagne souvent d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité sanguine et élévation de la natriurèse (68, 134, 251). Ces troubles sont améliorés par l'administration d'alcool (60, 134). Ils sont surtout corrigés par la thyroxine (134, 251. L'hypervasopressinisme ne s'observe en fait que dans la grande insuffisance thyroïdienne. Il est vraisemblablement lié à la diminution du débit cardiaque (118).

2) *Syndromes œdémateux.*

Les états pathologiques où l'on rencontre des ædèmes sont susceptibles de créer une hypovolémie efficace par diminution du volume circulant secondaire à l'accumulation de liquide dans le secteur interstitiel. L'hypervasopressinisme apparaît alors en réponse à la réduction de la masse sanguine circulante.

L'insuffisance cardiaque congestive est un exemple typique de ce mécanisme physiopathologique. Dans cette maladie, la clearance de l'eau libre est négative en raison de l'augmentation de la réabsorption du sodium dans la partie proximale du tubule rénal (32). L'injection d'alcool peut entraîner une excrétion d'eau libre (170, 241). L'hypervasopressinisme a pu être confirmé

par la mesure de l'activité antidiurétique du plasma qui a été trouvé élevée par plusieurs auteurs (32). Mais il existe également une mise en jeu du système rénine-angiotensine par le biais de l'hypovolémie. Il se constitue donc un hyperaldostéronisme à l'origine d'une réabsorption accrue de sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'association d'une antidiurèse et d'une antinatriurèse caractérise par conséquent ces états pathologiques.

Dans la cirrhose ascitique et les syndromes néphrotiques, il existe également un hypervasopressinisme réactionnel. Les mêmes mécanismes physiopathologiques sont en jeu. Le cas de la cirrhose hépatique est un peu particulier en raison du siège hépatique du catabolisme de l'hormone antidiurétique.On a pu faire de la non-inactivisation hépatique de la vasopressine la cause essentielle l'opsiurie chez les cirrhotiques. En fait, la réduction de la masse sanguine circulante reste le facteur principal de l'hypervasopressinisme, essentiellement chez les cirrhotiques décompensés, soumis à des paracentèses répétées (67, 170, 279).

C) *HYPERVASOPRESSINISMES SECONDAIRES A UNE ATTEINTE DE L'APPAREIL REGULATEUR.*

Des cas d'hypervasopressinismes ont été rapportés au cours des atteintes tumorales, infectieuses ou inflammatoires du système nerveux central et, principalement, au cours d'affections touchant de près le système de régulation sécrétoire de la vasopressine.

Linquette (210) cite dans ce cadre les lésions des volorécepteurs thoraciques ou de leur voie centripète (pneumogastrique). Il insiste également sur les lésions du système nerveux central et mentionne les interventions directes sur les centres régulateurs, soit pharmacodynamiques, soit émotionnelles (choc opératoire).

On peut, en effet, relever dans la littérature d'authentiques observations d'hypervasopressinismes dans

les méningites aiguës (227, 244, 290), dans certaines encéphalites (222, 272), dans les traumatismes craniens (62, 142, 163). Diverses autres affections cérébro-méningées ont été rapportées à l'origine de tels syndromes : tumeurs cérébrales (62, 320), abcès (222), hémorragies méningées (156), syndrome de Guillain et Barré (61, 80, 256). L'administration d'alcool ou de diphenyl-hydantoïne peut être à l'origine d'une dilution urinaire (114, 156, 181, 222) mais pas dans tous les cas (147, 156). Le dosage de l'activité antidiurétique du plasma objective des taux élevés pendant la phase d'hyponatrémie (222). Mais l'hypersécrétion de vasopressine est transitoire et disparaît une fois le cap aigu passé ou la maladie guérie.

Il reste enfin quelques causes d'hypervasopressinismes réactionnels dont la fréquence est assez restreinte :

— maladies infectieuses, surtout chez l'enfant ;

— choc opératoire, où la sécrétion d'hormone antidiurétique est probablement secondaire aux stress psycho-émotionnels, aux drogues dépressives ou à l'anesthésie elle-même (35, 97, 103, 236) ;

— affections pulmonaires, telles certaines pneumonies (293, 300), la tuberculose pulmonaire (332), un cas d'aspergillose (318). Ces faits sont à rapprocher des hyponatrémies parfois importantes qui furent notée dès 1938 dans des observations de tuberculoses pulmonaires sévères (339). La physiopathologie de ces états reste fort obscure et la responsabilité d'une atteinte inflammatoire ou autre des volorécepteurs thoraciques demeure assez hypothétique (210).

Certains auteurs ont pu enfin décrire des syndromes de sécrétion inappropriée d'homone antidiurétique sans cause évidente (141, 327). Dans un cas, il fut noté une augmentation de l'activité antidiurétique des urines (327). Ces observations sont au demeurant fort rares.

En définitive, ces états d'hypervasopressinismes réactionnels ou secondaires à une atteinte de l'appareil régulateur de la libération de vasopressine ne saurait être

confondus avec un véritable syndrome de Schwartz-Bartter. Le diagnostic de ces premières affections est en effet le plus souvent facilité par l'existence de signes cardinaux de la maladie en cause et, fait capital, les troubles biologiques sont réversibles par l'administration d'alcool ou par la restauration de la volémie. Bien différents sont les syndromes de Schwartz-Bartter, syndromes paranéoplasiques dans lesquels la sécrétion ectotique, tumorale, d'hormone antidiurétique ou de polypeptide analogue n'est pas freinable et persiste même en l'absence de l'intégrité de l'appareil hypophysaire 48, 109).

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS PRATIQUES : LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

De notre expérience personnelle et de l'étude des différentes observations de la littérature, nous avons tenté d'élaborer une démarche diagnostique du syndrome de Schwartz-Bartter. C'est un diagnostic essentiellement biologique. Evoqué par l'association d'une néoplasie, en particulier pulmonaire, et de troubles cliniques, le plus souvent psychiques, il doit être confirmé par différentes études statiques et dynamiques du métabolisme de l'eau et du sodium.

La mise en évidence des signes biologiques habituels d'un état d'hypervasopressinisme est la première étape du diagnostic. Elle est assurée par l'analyse des bilans électrolytiques sanguins et urinaires. Ils montrent une hyponatrémie de type dilutionnel avec abaissement de l'hématocrite, de la valeur des protéines plasmatiques et du taux de l'urée sanguine. Corrélativement, l'osmolarité plasmatique est très nettement abaissée, inférieure à 280 milliosmoles/litre. D'un point de vue urinaire, on note une natriurèse augmentée de façon paradoxale en fonction de l'hyponatrémie, avec élévation de l'osmolarité urinaire, toujours supérieure à l'osmolarité plasmatique et clearance de l'eau libre négative.

Il convient alors d'éliminer les autres causes d'hypervasopressinisme. L'examen clinique permet le plus souvent d'éliminer un hypopituitarisme antérieur, un myxœdème, une atteinte du système nerveux central, une

insuffisance cardiaque. Une cirrhose du foie sera recherchée par les différents tests de la fonction hépatique et, essentiellement, par l'étude de l'élimination de la BSP. Une insuffisance rénale sera écartée par l'analyse de l'urographie intraveineuse, du compte d'Addis et, surtout, de la clearance de la créatinine. Enfin, on essaiera de dépister une éventuelle insuffisance surrénalienne par le dosage des 17 hydroxy et des 17 céto-stéroïdes, par la réponse du cortex surrénal au test au SYNACTHENE.

Ces différents diagnostics d'hypervasopressinismes réactionnels étant éliminés, il faut confirmer par les tests dynamiques le caractère autonome et non freinable de la sécrétion d'hormone antidiuértique : En effet, dans le syndrome de Schwartz-Bartter :

— le test de surcharge hydrique (15 ml d'eau par kg de poids corporel en 1/2 heure) ne réussit pas à positiver la clearance de l'eau libre et aggrave les troubles cliniques et biologiques :

— Les épreuves d'inhibition de la sécrétion hypophysaire de vasopressine sont négatives. Les tests à l'alcool (50 ml à 95 %) et à la diphenyl-hydantoïne (Epanutin) (250 mg IV), couplés à la surcharge hydrique ne peuvent corriger l'antidiurèse.

— Le test à l'acide ethacrynique (100 mg) provoque dans les deux heures suivantes une élévation importante de la diurèse avec positivation de la clearance de l'eau libre.

— La restriction hydrique (500 à 700 ml par jour) diminue la natriurèse, améliore l'hyponatrémie et peut, si elle est prolongée, positiver la clearance de l'eau libre.

Enfin, la preuve définitive de l'hypervasopressinisme autonome sera assurée par la mise en évidence d'une activité antidiurétique élevée au niveau des urines, du sang et, surtout, de la tumeur du malade.

Le traitement idéal du syndrome de Schwartz-Bartter est bien évidemment constitué par le traitement de

la néoplasie productrice du principe antidiurétique. L'exérèse chirurgicale, lorsqu'elle est possible, peut amener la disparition du syndrome, à condition qu'il n'y ait pas de métastases. La radiothérapie, associée à l'administration d'anti-mitotiques, peut aussi améliorer les troubles cliniques. Mais, dans bien des cas, le syndrome de Schwartz-Bartter n'apparaît qu'après une longue évolution de la tumeur : elle est alors très étendue et a déjà donné des métastases. Le traitement anti-cancéreux est, à ce stade, insuffisant et seul un traitement symptomatique de l'hyponatrémie peut corriger le syndrome.

L'hyponatémie résultant d'une excessive rétention d'eau, son traitement sera assuré par une restriction hydrique. Une prise d'eau quotidienne inférieure aux pertes rénales et insensibles suffit, en effet, pour amender les troubles cliniques et biologiques. Eventuellement un apport sodé, associé à la restriction hydrique, peut corriger une hyponatrémie persistante.

En définitive, le traitement d'entretien du syndrome d'hypervasopressinisme autonome est constitué par la restriction liquidienne, de l'ordre de 500 à 700 ml par jour qui parvient le plus souvent à elle seule à amender les signes de ce syndrome.

CONCLUSIONS

Le syndrome de Schwartz-Bartter est un syndrome paranéoplasique endocrinien. Il reproduit les effets cliniques et biologiques d'une sécrétion excessive et non contrôlée d'hormone antidiurétiques.

Sa connaisance présente un triple intérêt clinique, thérapeutique et théorique :

— clinique d'abord : la constatation d'un syndrome d'hypervasopressimisme autonome peut amener à déceler de façon précoce une néoplasie bronchique ou autre, à un stade où elle est encore extirpable chirurgicalement. Cette même découverte peut permettre d'affirmer le caractère malin d'une image pulmonaire suspecte malgré une histologie douteuse. Enfin, chez des cancéreux avérés, l'apparition de troubles psychiques doit faire rechercher, en même temps qu'une atteinte neurologique, un syndrome de Schwartz-Bartter.

— Intérêt thérapeutique, ensuite : la surcharge hydrique ou l'administration de sali-diurétiques risquent de provoquer des accidents aigus, alors que la simple restriction hydrique suffit pour amender les troubles tant cliniques que biologiques.

— Intérêt théorique, enfin : à l'occasion de ce syndrome, on a pu prouver la production par une tumeur

d'organe non endocrinien d'un matériel à l'action hormonale très proche, sinon identique de l'argionimevasopressine humaine. Le syndrome de Schwartz-Bartter constitue, de plus, un état privilégié pour l'étude du métabolisme de l'eau et du sodium et pour la détermination des facteurs de mise en jeu du système rénine-antiotensine-aldostérone.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Le Doyen, G. LAZORTHES,

VU, LE PRESIDENT DE THESE.

A. DELAUDE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADROGUE (H.-J.). — Secrecion inadecuada de hormona antidiuretica en un paciente portador de una neumopatia cronica severa con secuela de tuberculosis.
   Medicina, mars 1969, *29,* 119-126.

2. AHMED (A.B.J.), YEORG (B.C.) GONZALEZ-AUVERT (C.) et DINGMAN (J.F.). — Increased plasma arginine vasopressin in clinical adreno-cortical insufficiency and its inhibition by glucosteroïds.
   J. Clin. Invest., 1967, *46,* III.

3. AIMES (A.). — Maladies et syndromes rares ou peu connus le syndrome de Schwartz-Bartter.
   Gaz. Hop., 1966, *138,* (3), 123.

4. ALEXANDER (C.S.), FILMIN (D.-M.). — Extraction and bio-assay of antidiuretic hormone from human urine by a new method (abstract).
   J. Lab. Clin. Med, 1962, *60,* 855.

5. ALLIEZ-RIBOT. — Nouvelles observations de syndromes paranéoplasiques d'expression neurologique ou psychiatrique. Marseille Méd., 1965, *10,* 821.

6. ALOIA. — Inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J. Penn. Med.* 1967, *70,* 37-43.

7. Amatruda (T.-T. Jr), Mulrow (P.-J.), Gallagher (J.-G.), Sawyer (W.-H.). — Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Demonstration of antidiuretic hormone-like activity in tumor extract.
New-Engl. J. Med., 1963, *269*, 544.

8. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
American Practitioner, 1961, *12*, 441.

9. Andersson (B.), Olsson (K.) et Warner (R.-G.). — Dissimilarities between the central control of thirst and release of antidiuretic hormone (ADH).
Acta Physiol Scand., 1967, *71*, 57.

10. Andersson (B.), Dallman (M.-F.) et Olsson (K.). — Evidence for a hypothalamic control of renal sodium excretion.
Acta Physiol. Scand., mai 1969, *75*, 496-510.

11. Schwartz-Bartter syndrome.
Anne Endocr., 1966, *18*, 137-141.

12. Auvergnat (J.-Ch.) et Louvet (J.-P.). — Appareil hypothalamo-pituitaire et régulation du mouvement de l'eau.
Rev. Méd. Toulouse, 1970, *s. VI*, 3-14.

13. Auvergnat (R.) et Guiraud (R.). — Le delta cryoscopique : son application à la détermination des pressions osmotiques en médecine et biologie.
Rev. Méd. Toulouse, 1969, *5*, 681-688.

14. Baisset (A.), Montastruc (P.), Soula (L.-C.). — Recherches sur l'antagonisme entre les sécrétions antidiurétiques et cortico-surrénales chez le chien. Etude d'animaux surrénalectomisés à faisceau supra-optico-hypophysaire sectionné.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 1956, *243*, 413.

15. Baisset (A.), Boer (A.), Montastruc (P.). — Actions des extraits post-hypophysaire dans la surcharge sodique prolongée.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 1957, *151*, 1253.

16. Baisset (A.), Lareng (L.), Montastruc (P.), Tapie (J.). — Excès de principe antidiurétique au cours des cirrhoses.
Toulouse Méd. 1957, *10*, 883.

17. Baisset (A.), Montastruc (P.). — Antagonisme cortico-post-hypophysaire. Confrontation des données expérimentales et cliniques.
Sem. Hop. Paris, 1959, *35*, 2393.

18. Baisset (A.), Demonte (H.), Lesbre (G.) et Montastruc (P.). — Effet respectif des extraits post-hypophysaire totaux, de la vasopressine et de l'ocytocyne synthétique sur l'animal en surcharge saline.
Presse Méd. 1960, *68*, 1853.

19. Baisset (A.), Montastruc (P.). — Inbitition des sécrétions salivaires et gastriques par les extraits de post-hypophyse.
J. Physiol. (Paris, 1960, *52*, 15.

20. Baisset (A.), Trang-Lac (D.) et Montastruc (P.). — Observation sur l'action anti-dipsique et natriurétique de l'hormone antidiurétique chez le chien buvant de l'eau salée.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 5 avril 1962, *66*, n° 5, 942.

21. Baisset (A.) et Montastruc (P.). — Le volume sanguin central.
Rev. Méd. Toulouse, 1969, *5*, 733-741.

22. Baisset (A.) et Montastruc (P.). — Nature, mode d'action et dosages actuels de la vasopressine.
Rev. Prat., 1 mars 1970, *XX*, n° 7, 961-972.

23. Balibrea Cantero (J.-L.), De Palacios Carnaval (J.). — Manifestaciones paranéoplasicas del cancer de pulmon.
Rev. Clin. Esp., 15 jan. 1969, *112*, 1-14.

24. Bariety (M.), Coury (C.), Rullière (R.). — Les syndromes paranéoplasiques dans le cancer broncho-pulmonaire primitif.
J. Franc. Méd. Chir. Thorac., 1964, *18*, 19.

25. Barnafi (L.), Groxatto (H.). — The concentration of vasopressin and oxytocin in the human hypothalamo hypohysial system.
Experimentia, 1963, *19*, 489.

26. Barraclough (M.-A.), Jones (J.-J.), Lee (J.). — Secretion of vasopressinlike substance by patient with carcinoma of the lung.
J.Endoc. (London), 1965, *VII*, 32.

27. Barraglough (M.A.), Jones (J.J.), Lee (J.). — Production of vasopressin by anaplastic oat cell carcinoma of the bronchus.
Clin. Sci. 1966, *31*, 135-144.

28. Barraclough (M.-A.), Guinard (J.), Jones (M.-F.), Knight (C.) et Muirhead-Allwood (W.). — Effect of vasopressin on sodium and potassium reabsorption by the renal tubule in man.
J. Physiol (London), jul. 1969, *203*, 71 P - 72.

29. Bartter (F.-C.), Schwartz (W.-B.). — The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Amer. J. Med., mai 1967, *42*, 790-806.

30. Bec (P.), Conte (J.). — Compartiments hydriques de l'organisme et leur régulation.
Rev. Méd. Toulouse, 1967, s, *III*, 811-824.

31. Beleslin (D.), Bisset (G.-W.), Haldar (J.) et Polak (R.-L.). — The release of vasopressin without oxytocin in response to haemorrhage.
Proc. R. Soc. (London), 1967, B *166*, 443-458.

32. Bell (N.-H.), Schedl (H.-P.) and Bartter (F.-C.). — An explanation for abnormal water retention and hypo-osmolarité in congestive heart failure.
Am. J. Mer., 1964, *36*, 351.

33. Bénabbou (M.). — Contribution à l'étude du syndrome de Schwartz-Bartter, à propos d'une observation.
Thèse Méd., Paris, 1967, n° 986.

34. Bénichou (C.), Hanoune (J.). — Un nouveau cas de syndrome de Schwartz-Bartter. Le mode d'action de l'hormone antidiurétique.
Sem. Hop. Paris, oct. 1967, *43*, 2506-2510.

35. Bennet (W.-B.), Mackay (W.-D.) et Matheson (N.-A.). — The effect of alcohol on post-operative antidiuresis.
Lancet, 1964, *1*, 1073.

36. Bentley (P.-J.)., Cobb (F.R.). — Neurohypophyseal hormone-like activity of oat-cell carcinoma : actions on the toad bladder.
J. Clin. Endocr. déc. 1967, *27*, 1746-1748.

37. Bentley (P.-J.). — Actions of vasopressin and aldosterone on the toad bladder : inhibition by ethacrynic acid.
J. Endocr., mars 1969, *43*, 347-357.

38. Bercovitch (D.-D.), Levitt (M.-F.). — Effects of saline loading on distal renal tubular sodium and water reabsorption.
Proc. Soc. Exp. Bio. Méd., 1967, *125*, 552.

39. Berde (B.). — Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse. Les analogues synthétiques des hormones neurohypophysaires.
Colloque d'endocrinologie, 1965.

40. Berliner (R.-W.), Lewinsky (N.-G.), Davidson (D.-G.) and Eden (M.). — Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone.
Am. J. Méd., 1958, *24,* 730.

41. Bernard (J.). — Relation hote-tumeur. Introduction à l'étude des états paranéoplasiques.
Masson, édit., Paris, 1965, 1-12.

42. Bernard-Weil (E.). — Anomalie de la sécrétion antidiurétique et variations provoqués de l'hormonogénèse neurohypophysaire au cours de divers états cancéreux. VII[e] réunion des endocrinologistes de langue française. Séance du 25, 26, 27 juin 1965.
Masson. édit. Paris, 1965.

43. Bernard-Weil (E.). — Effets de l'ocytocine dans les syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et, en particulier, chez les malades cancéreux.
Schweiz. Mde. Wschr., fev., 1966, *96,* n° 7, 212-217.

44. Bernard-Weil (E.), Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.). — En marge du syndrome de Schwartz-Barttier, antidiurèse après surcharge d'eau et de manitol dans dix cas de cancer du sein sans hyponatrémie.
Bull, Soc. Méd. Hop., Paris, 1965, *272,* 771.

46. Bontoux (D.), Saltiel (H.), Forette (B.), Coste (B.). — Syndrome de Schwartz-Bartter atténué et hypercalcémie dans un cancer épidermoïde des bronches avec métastases osseuses.
Bull. Soc. Méd. Hop., Paris, 27 jan. 1967, *118,* 129-130.

47. Boulange (M.), Antoine (D.), Mollet (E.), Bertheau (J.-M.) et Deschamps (J.-P.). — Etude de l'incidence du syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) au cours des néoplasies malignes primitives.
Ann. Méd., Nancy, fév. 1968, *7,* 267-275.

48. Bower (B.-F.), Mason (D.-M.), Forsham (Ph.). — Bronchial carcinoma with inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Antidiuretic activity in plasma and tumor.
New Engl. J. Méd., oct. 1964, *271,* 934-938.

49. Bower (B.-F.) and Gordan (G.-S.). — Hormonal effects of nonendoctrine tumors.
Ann., Rev. Med., 1965, *16*, 83.

50. Brain (W.-R.), Henson (R.-A.). — Carcinomes bronchiques sans hyponatrémie.
Lancet, 1958, *2*, 971.

51. Branson (J.), Oleesky (S.), Turnberg (L.-A.). — A case of carcinoma of the bronchus associated with hormonal abnorlalities.
Postgrad Med, P., août 1966, *42*, 518-521.

52. Bricaire (H.), Joly (J.), Saltier (H.), Peigne (F.), Hanoune (J.). — Une nouvelle observation du syndrome de Schwartz-Bartter. Etude biologique et anatomique.
Bull. Soc. Méd. Hop., Paris, 1965, *116*, 1491-1506.

53. Bricaire (H.), Saltiel (H.), Hanoune (J.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter : problèmes physiopathologiques (à propos d'une observation personnelle).
Presse Méd., 7 janvier 1967, *75*, 11-16.

54. Bricker (N.-S.). — Editorial : the control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The preeminence of third factor.
Ame. J. Med., 1967, *43*, 313.

55. Bricker (N.S.), Klahr (S.), Purkenson (M.). — In vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uremia.
Nature (London), 7 sept. 1968, *219*, 1058-1059.

56. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Brit. Med. J., 10 sept 1966, *2*, 600-601

57. Brooks (M.). — The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with a cerebral aneurysm.
W. Indian Med J., dec. 1968, *11*, 193-203.

58. Brown (J.-J.), Davies (D.-L.), Lever (A.-F.), Robertson (J.-I.-S.). — Plasma renin in hypertension and in a patient with oversecretion of ADH
J. of Endocr., 1965, *V*, 32.

59. Brun (J.), Revol (A.), Queneau (P.). — Tumeurs malignes corticotropes à localisation pulmonaire et bronchique.
Le poumon et le cœur, 1966, *XXII*, n° 2, 121-145.

60. Buhler (U.-K.), Savary (A.), Kraver (B.), Stadler (G.-R.). — Water intoxication in a cretinoïd infant.
J. Clin. Endocr., 1966, 26 III.

61. Carrance (F.), née Ebran. — A propos d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH au cours d'une polyradiculonevrite de Guillain-Barré.
Thèse Méd., Paris, 1965.

62. Carter (N.N.), Restor (F.C.) and Seldin (D.W.). — Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
New Engl. J. Med., jan. 1961, *264*, 67-72.

63. Cases from medical grand rounds. — Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
Amer. Practitioner, 1961, *12*, 441-446.

64. Chabot (J.). — Hyponatrémie et perte de sel par sécrétion inapropriée d'hormone antidiurétique dans le cancer bronchique à petites cellules.
Le poumon et le cœur, 1964, *20*, 439.

65. Chaptal (J.), Jean (R.), Dossa (D.), Quillaumot (R.) et Mored (G.). — Meningite tuberculeuse à début métabolique.
Pédiatrie, 1963, *18*, 253.

66. Charatan (F.B.), Brierley (J.B.). — Mental disorder associated with primary lung carcinoma.
Brit. Med. J., avril 1956, *2*, 765-768.

67. Chaudhury (R.-R.), Chuttani (K.-K), Ramalingaswami (V.). — The antidiuretic hormone and liver damage.
Clin. Sc. 1961, *21*, 199.

68. Chinitz (A.), Turner (F.-L.). — The association of primary hypothyroïdism and inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Arch. Int. Méd. 1965, *116*, 871.

69. Cier (J.-F.), Gharib (Cl.). — Le dosage de l'hormone antidiurétique et l'intérêt de ses applications en clinique.
Marseille Méd., 1967, *5*, 1.

70. Cirksena (W.-J.), Dirks (J.-H.), Berliner (R.-W.). — Effects of thoracis cava obstruction on response of proximal tubule sodium reabsorption to saline infusion.
J. Clin. Invest., 1966, *45*, 179.

71. Claxton (C.-P. Jr), McPherson (H.-T.), Sealy (W.-C.). — Hyponatremia from inappropriate antidiuretic hormone elaboration in carcimona of the lung.
J. Thorac. Cardiov. Surg., sept. 1966, *52*, 331-341.

72. Clift (G.V.), Schletter (F.F.), Moses (A.M.). — Syndrome of inappropriate vasopressin secretion. Studies on the mechanisme of the hyponatremia in a patient.
Arch. Intern. Med. (Chicago), nov. 1966, *118*, 453-460.

73. Clinico-Pathologic Conférence. — Polycrythemia « ocular lymphonea » hyponatremia and cerebral symptoms.
Am. J. Med., 1962, *32*, 929-936.

74. Clinico-Pathologic Conférence. — Malignant tumor, porphyria and inappropriate ADH secretion.
Am. J. Med., 1963, *35*, 546.

75. Cohen (A.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Gaz, Hop., 1967, *139*, (9), 404.

76. Qu'est-ce ce que le syndrome de Schwartz-Bartter ?
Concours Méd., 1967, *89*, 1516.

77. Conférence Anatomo-Clinique. — The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
Am. Practitioner, 1961, *12*, 441.

78. Conger (J.-D.), McIntyre (J.-A.) and Jacoby (W.-J.). — Centralpontine myelinolysis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion.
Am. J. Med., nov. 1969, *47*, 813-817.

79. XXXV[e] Congrès Français de Médecine. — Les syndromes paranéoplasiques.
Masson édit., Paris, 1965.

80. Cooper (W.-S.), Green (I.-J.) and Wang (S.). — Cerebral salt-wasting associated with the Guillain-Barré syndrome.
Arch. Int. Méd., 1965, *116*, 113.

81. Cort (J.-H.). — Electrolytes, fluid dynamics and the nervous system.
Academic. Pres., New York and London, 1965, 147.

82. Cort (J.-H.), Pliska (V.), Dousat. — The chemical nature and tissue source of natriretic hormone.
Lancet, 3 fév. 1968, *1*, 230-231.

83. Cort (J.H.). — The source and chemical nature of the natriuretic activity of plasma evoked by salidiuretic « volume reflexes ».
Canada J. Physiol. Pharmacol, mars 1968, *46,* 325-333.

84. Cort (J.H.), Salidiuretic activity of blood during carotid occlusion in the cat.
Am. J. Physiol, oct. 1968, *215.* 921-927.

85. Cort (J.-H.), Lichardus (B). — Natriuretic hormone : éditorial.
Nephron, 1968, *5,* 401-409.

86. Cox (J.-R)., Léonard (P.-J.) and Singer (B.). — Effect of vasopressing on the volume of body fluid compartiments and its relation to aldosterone excretion.
Clin. Sci. 1961, *21,* 205.

87. Czaczkes (J.-W)., Kleeman (C.R.), Koening (M.). — Physiologic studies of ADH, by its direct measurement in human plasma.
J. of Clinical Investigation, 1964, *43,* n° 8, 1625.

88. Daly (J.-J.), Nelson (M.-A.) and Rose (D.-P.). — Hyponatremia with carcinoma of the bronchus.
Postgrad Med., J. 1963, *39,* 158.

89. Daniels (A.-C.), Chokroverty (S.), Barron (K.-D.). — Thalamic degeneration, dementia and seizures. Inappropriate ADH secretion associated with bronchogenic carcinoma.
Arch. Neurol. (Chicago), juil. 1969, *21,* 15-24.

90. David (M.), Bernard-Weil (E.) et Pradat (P.). — Clearance de l'eau libre en neurochirurgie et en neurologie cérébrale. Fréquence de l'hyperpituitarisme postérieur en pathologie cérébrale.
Rev. Neurol, 1964, *III,* 73.

91. Davis (B.-B.), Knox (F.-G.) and Berliner (R.-W.). — Effect of vasopressin on proximal tubule sodium reabsorption in the dog.
Am. J. Physiol., 1967, *212,* 1361.

92. Davis (J.-O.), Howell (D.-S.), and Hyatt (R.-E.). — Effect of chronic pitressin administration on electrolyte excretion in dogs with experimental ascites
Endocrinology, 1954, *55,* 409.

93. Davis (J.-O.), Ayers (C.-R.) and Carpentier (C.-C.-J.). — Renal origin of an aldoterone stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium depleted dogs.
J. Clin. Invest., 1961, *40*, 1464-1474.

94. Delaere (J.), De Sousa (R.-C.), Rudler (J.-C.), Mach (R.-S.). — A propos d'un cas de carcimone bronchique et syndrome de Schwartz-Bartter. Mise en évidence d'une activité antidiurétique au niveau de la tumeur.
Presse Méd., 1965, *73*, n° 3, 109-114.

95. Deligne (P.). — Traitement de l'œdème cérébral avec une association d'urée et de mannitol.
11e *Congrès européen de neuro-chirurgie*, Rome, 18-20 avril 1963.

96. Dequirot (A). — Les troubles hydro-électrolytiques en pneumologie et leur traitement.
Vie Méd., nov. 1967, *48*, n° 9, 1353-1362.

97. Deutsh (S.), Goldberg (M.) and Dripps (R.-D.). — Post-opérative hyponatremia with the inappropriate release of antidiuretic hormone.
Anesthesiology, 1965, *27*, 250.

98. Dingman (J.-F.), Gonzalez-Auvert (C.), Ahmed (A.B.J.) and Akimura (A.). — Plasma antidiuretic hormone in adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest., 1965, *44*, 1041.

99. Dirks (J.H.), Cirksena (W.J.), Berliner (R.W.). — The effects of saline infusion on sodium reabsorption by proximal tubule of the dog.
J. Clin. Invest., juillet 1965, *44*, 1160-1170.

100. Discala (V.-A.), Mautner (W.), Cohen (J.-A.), Levitt (M.-F.), Churg (J.) and Yunis (S.-L.). — Tubular alterations produced by osmotic diuresis with mannitol.
Ann. Intern. Med., 1965, *63*, 767.

101. Dorn (J.-B)., Levine (W.), Kaley (G.) and Rothballer (A.-B.). Natriuresis induced by injection of hypertonic saline into the third cerebral ventricule of dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., mai 1969, *131*, 240-242.

102. Dossetor (J.-B.), Venning (E.-H.), Beck (J.-C.). — Hyponatremia associated with superior vena cava obstruction.
Metabolisme, 1961, *10*, 149.

103. Dudley (H.-F.), Boling (F.A.), Lequesne (L.-P.) and Moore (F.-D.). — Studies on antidiuresis in surgery. Effects of anesthesia, surgery and posterior pituitary antiduretic hormone on water metabolism in man.

Ann. Surg., 1954, *140*, 354.

104. Dunas (J.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter (à propos d'une observation).

Thèse Méd. Paris, 1966, n° 558.

105. Dutau (G.), Fournie (G.), Leophonte (P.), Fardou (H.) et Delaude (A.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter. A propos de deux observations. Société de Pneumophtisiologie du sud-ouest Pyrénées et Société de Médecine et de Chirurgie (Bordeaux), 24 et 25 janvier 1970.

106. Dutau (G.), Cotonat (J.), Fournie (G.), Leophonte (P.), Fardou (H.) et Delaude (A.). — A propos de deux observations de syndrome de Schartz-Bartter.

Bordeaux Médical (à paraître).

107. Earley (L.E.). — Influence of hemodynamic factors on sodium reabsorption.

Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, *139*, 312.

108. Eastridge (C.E.), Hughes (F.A. Jr.), and Prather (J.R.). — Custing's syndrome and lung cancer.

Memphis and Mid. South Med. J., 1966, *41*, 232.

109. Eastridge (C.E.), Hughes (F.A. Jr.), Fields (M.L.) and Prather (J.R.). — Inappropriate antidiuretic hormone secretion of carcinoma of the lung.

Dis Chest., oct. 1968, *54*, 335-340.

110. Edelman (I.S.). — The pathogenesis of hyponatremia : physiologic and therapeutic implications.

Metabolism, 1956, *5*, 500.

111. Edlman (I.S.), Leibman (J.), O. Meara (M.P.) and Birkenfeld (L.W.). — Inter-relations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchange sodium, total exchange potassium and total body Water.

J. Clin. Invest., 1958, *37*, 1236.

112. Edwards (N.V.). — Hyponatremia and bronchial carcinoma.
Brit. Med. J., 1963, *1*, 1547.

113. Eknoyan (U.), Suki (W.N.), Rector (F.C., Jr.), and Seldin (D.W.). — Functionnal characteristics of the diluting segment of the dog and the effet of extra-cellular volume expansion on its reabsorptive capacity.
J. Clin. Invest., 1967, *46*, 1178.

114. Epstein (F.H.), Levitin (H.), Glaser (G.), Laviates (P.). — Cerebral hyponatremia.
New engl. J. Med., 1961, *265*, 513.
The antidiuretic material detected in human body fluids and tumor tissue.
J. Physiol., mars 1968, *195*, 6P-7P.

115. Fabian (M.), Forsling (M.L.), Jones (J.J.) and Lee (J.). —

116. Favre (H.), Giromini (M.), Carliere (B.) et Mach (R.S.). — Etudes des hyponatremies par dissection isotopique en clinique. Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
Flamarion, édit., 1969, 87-96.

117. Faye (C.), Chretien (J.), Andre-Bourgaran (J.), Pariente (R.), Chevalier (J.), Brouet (G.). — Une nouvelle observation du syndrome de Schwartz-Bartter au cours d'un cancer anaplasique des bronches. Problèmes physiopathologiques concernant l'hyponatrémie, la natriurèse et la régulation de la sécrétion d'aldosterone.
Bull. Soc. Med. Hop. (Paris), 17 nov. 1967, *118*, 1191-1229.

118. Fichman (M.P.), Bethune (J.E.). — The role of adreno-corticoïds in the inappropriate antidiuretic hormone syndrome.
Ann. Intern. Med., avril 1968, *68*, 806-820.

119. Fielding (J.F.), Grande (R.A). — Carcinoma of the bronchus with hyponatremia treated by radiotherapy.
Brit. J. Dis. Chest, juil. 1966, *60*, 137-143.

120. Foex (P.) et Koralnik (O.). — Sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique lors d'une intoxication digitalique massive.
Schweiz. Med. Wschr., 1966, *96*, 1750.

121. Fontenaille (Ch.), Mollet (E.), Marchetti (J.), Boulange (M.) et Huriet (C.). — Etude du système renine-angiotensine-aldosterone dans deux cas de syndrome de Schwartz-Bartter.

Presse Méd., 1970, *78*, 21, 965-968.

122. Forbes (G.B.), and Perley (A.). — Estimation of total body sodium by isotonic dilution.

J. Clin. Invest., 1951, *30*, 558.

123. Fossati (P.), Racadot-Leroy, Lefebvre (J.), Laine (E.). — Les hyponatrémies en neurochirurgie et leur rééquilibration.

Lille Méd., 1964, IX. n° 9, 796.

124. François (G.) et Gouin (F.). — Le métabolisme du sodium et ses perturbations.

Horizons médicaux, 1969, n° *159*, 24-28, n° *161*, 23-28, n° *165*, 23-28, n° *166*, 24-28.

125. Friedman (S.M.) and Friedman (C.L.). — Aldosterone and vasopressin as regulators of salt metabolism and of blood pressure.

L'Expansion, édit., Paris, 1965, 240.

126. Fuiz (R.E.). — Hyponatremia.

Medicine, 1963, *42*, 149.

127. Gabrilove (L). — Aldosterone.

Muller (A.F.) and O'Connor (C.M.), édit., Boston, 1958, 53.

128. Garrigues (M.) et Montastruc (P.). — Effet de la vasopressine sur la consommation de chlorure de sodium par le rat.

C.R. Soc. Biol. (Paris), *163*, n° 6, 1432.

129. Gauer (O.H.), Henry (J.J.), Sieker (H.O.) and Wendt (W.E.). — Effets of negature pressure heating en urine flow

J. Clin. Invest., 1954, *33*, 287-298.

130. Gharib (C.), Berthelon (A.), Sassard (J.) et Dutruge (J.). — Le dosage biologique de l'hormone antidiurétique. In : les hypervasopressinismes réactionnels, 87e cong. de l'assoc. franc. pour l'avancement des sciences.

Thomas édit., 1968, 41-60.

131. Gill (J.R.), Gann (D.S.) et Bartter (F.C.). — Restoration of water diuresis in addisonian patients by expansion of the volume of extra-cellular fluid.
J. Clin. Invest., 1962, *41*, 1078.

132. Godley (M.L.), Locke (W.). — Abnormal antidiuresis in bronchogenic carcinoma.
Amer J. Surg., mars 1968 115, 413-419.

133. Goldberg (M.) and Elkinton (J.R.). — The role of vasopressin in the antidiuresis of anterior pituitary insufficiency.
Tr. A. Am. Physicians, 1962, *75*, 129.

134. Goldberg (M.) and Reivich (M.). — Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema.
Ann. Int. Med., 1962, *56*, 120.

135. Goldberg (M.). — Hyponatremia and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med., 1963, *35*, 293.

136. Goldberg (M.), McCurdy (D.K.), Flotz (E.L.) and Bluemle (L.W.). — Effets of ethacrynic acid on renal diluting and concentrating mechanisms : evidence for site of action in the loop of Henlé.
J. Clin. Invest., 1964, *43*, 201.

137. Goldberg (M.). — Ethacrynic acid. : site and mode of action.
Ann. N.Y. Academy of Sci., 1966, *139*, 443.

138. Gowenlock (A.H.), Platt (D.S.), Campdell (A.C.P.) and Wormsley (K.G.). —, Oat-cell carcinoma of the bronchus secreting 5-hydroxy-tryptophan.
Lancet, 1964, *1*, 304.

139. Grantham (J.), Brown (W., Schloerb (R.). — Asymptomatic hyponatremia and bronchogenic carcimona. The deleterious effects of diuretics.
The American J. of Med. Sciences, 1965, *67*, 279.

140. Greenberg (E)., Divertie (M.B.) and Woolner (L.B.). — A review of unusual systeme manifestaitons associated with carcinoma.
Am. J. Med., 1964, *36*, 106.

141. Grumer (H.A.), Derryberry (W.), Dubin (A.) and Waldstein (S.S.). — Idiopathic, episodic inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med., 1962, *32*, 954.

142. Haden (H.T.), Knox (G.W.), Richmond (V.). — Cerebral hyponatremia with inappropriate antidiuretic hormone syndrome.
Am. J. Med. So., 1965, *249*, n° 4, 381-390.

143. Hanoune (J.), Dorra (M.), Godeau (P.), Siguier (F.). — Reticulo-sarcome médiastinal et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris), 1965 *116*, 15, 1507-1514.

144. Harris (C.A.), Jenner (F.A.). — The ionic specificity of lithium as an inhibitor of the action of vasopressin.
J. Physiol. (London), 1969, *203*, 73P-74P.

145. Hennemann (H.O.) and Laragh (J.H.). — Inappropriate renal sodium loss reverted by vena cava obstruction.
Ann. Inter Med., 1966, *65*, 708.

146. Heller (H.) and Zaimise. — The antidiuretic and oxytocin hormones in the posterior pituitary glands of newborn infants and adults.
J. Physiol., 1949, *109*, 162.

147. Hellman (E.S.), Tschudy (D.P.), Bartter (F.C.). — Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria.
Am. J. Med., 1962, *32*, 734-746.

148. Ivy (H.K.). — Renal sodium loss and bronchogenic carci-
Arch. Int. Med., 1961, *108*, 47.

149. Jacobs (C.). — Les troubles électrolytiques des syndromes paranéoplasiques.
Concours Méd., 1968, *90*, n° 13, 2726.

150. Jaenike (J.R.), and Waterhouse (C.). — The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man.
J. Clin. Endoc., 1961, *21*, 231 .

151. Jahn (H.), Jahn (M.), Heusner (A.A.). — Mise en évidence chez l'homme et chez le chien d'un facteur diurétique et natriurétique dans le sang et les urines après expansion du volume extra-cellulaire.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 1967, *265*, 1145-1148.

152. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Jama, 5 août 1968, *205*, 349-352.

153. Jeffers (W.A.), Livezey (M.M.) and Austin (J.H.). — A method for demonstrating an diuretic action of minute amount of pitressin : statistical analysis of results.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1942 *50*, 184.

154. Johnston (C.I.) and Davis (J.O.). — Evidence from circulation studies for a humoral mechanism in the natriuresis of saline loading.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY), 1966, *121*, 1058.

155. Jones (N.F.), Barraclough (M.A.) and Mills (I.H.). — The mechanisme of increased sodium excretion during water loading with 2,5 par cent dextrose and vasopressin.
Clin. Sc., 1963, *25*, 449.

156. Joynt (R.J.), Afifi (A.) and Harbison (J.). — Hyponatremia in subarachnoïd hemorrhage.
Arch. Neurot., 1965, *13*, 633.

157. Katz (S.). — The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Dis. Chest, 1966, *49*, 447-448.

158. Kaye (M.B.). — An investigation into the cause of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med., 1966, *41*, 910-926.

159. Keeler (R.J.). — Effet of hypothalamic lesions on renal excretion of sodium.
Am. J. Physiol., 1959, *197*, 847.

160. Kleeman (C.R.), Rubini (M.E.), Lamdin (E.) and Epstein (F.H.). — Studies of alcohol diuresis. II. — The evaluation of ethyl-alcohol as an inhibitor of the neurohypophysis.
J. Clin. Invest., 1955, *34*, 448.

161. Kleeman (C.R.), Czaczkes (J.W.) and Cutler (R.). — Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency.
J. Clin. Invest., 1964, *43*, 1641.

162. Kleeman (C.R.) and Fichman (M.P.). — The clinical physiologic of water metabolism.
New Engl. J., 1967, *277*, 1300.

163. Knochel (J.P.), Osborn (J.R.) and Cooper (E.B.). — Excretion of aldosterone in inappropriate secretion of antidiuretic hormone following head trauma.
Metabolism, 1965, *14*, 715.

164. Kojima (M.). — The role of antidiuretic hormone in congestive heart failure.
Jap. Circ. J., 1966, *30*, 525.

165. Kruck (F.). — Biologischer nachweis cines humoralem natriuretischen prinzips im urin gesunder menschen.
Klin. Wschr., 1965, *45*, 30.

166. Labadie (P.). — La régulation volémique.
Rev. du Prat., 1969, xix, n° 28, 4099-4110.

167. Lagrue (G.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Vie Médicale, 1965, *46*, n° 13, 19-20.

168. Lagrue (G.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Nouv. Thérap., 1966, *17*, 3.

169. Lagrue (G.), Milliez (P.). — La nephrologie en 1966. Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Rev. Prat., 1966, *16* (30), 3981-3985.

170. Lamdin (E.), Kleeman (C.R.), Rubini (M.) and Epstein (F.H.). Studies on alcohol diuresis. III. — The response to ethyl alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance.
J. Clin. Invest., 1966, *35*, 386.

171. Lamy (P.), Anthoine (D.), Duc (M.), Bertheau (J.M.), Froment (J.), Mollet (E). et Kaiffer (M.). — Syndrome de Schwartz-Bartter (à propos d'un cas).
Sem. Hop., 1969, *45*, 2848.

172. LARTIGUE (J.). — Contribution à l'étude du syndrome de Schwartz-Bartter. Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) dans les cancers bronchiques à petites cellules (à propos de trois observations personnelles dont une avec dosage de l'activité antidiurétique).
Thèse Méd. Lyon, 1966, n° 153.

173. LAUSON (H.-D.). — Metabolism of antidiuretic hormone.
Am. J. Med, 1967, *42*, 713-744.

174. LAW (D.H.), LIDDLE (G.W.), SCOTT (W.H.) Jr and TAUBERT (S.D.). — Ectopic production of multiples hormones (ACTH, MSH and gastrin) by a single malignant tumor.
New Engl. J. Med., 1965, *273*, 292.

175. LEAF (A.), and MAMBY (R.-A.). — The normal antidiuretic mechanism in man and dog : its regulation by extra-cellular fluid tonicity.
J. Clin. Invest., 1952, *31*, 54-59.

176. LEAF (A.) BARTTER (F.-C.), SANTOS (R.-F.) and WRONG (O.). — Evidence in man that urinary electrolyse loss induced by pitressin is fonction of water retention.
J. Clin. Invest., 1953, *32*, 868.

177. LEAF (A.), ANDERSON (J.) an PAGE (L.B.). — Active sodium transport by isolated toad bladder.
J. Gen. Physiol., 1958, *41*, 657-688.

178. LEBACQ (E.), VERBERCKMOES (R.), MALAGUE (P.). — La sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique dans le cas de tumeurs anaplasiques thoraciques de type « ouat-cells ».
Ann. d'Endoc., 1964, *55*, 361.

179. LEBACQ (E.) et DELAERE (J.). — Origine des substances antiplasmatique par sécrétion inadéquate de vasopressine, dans un cas de tumeur duodénale.
Rév. Méd. Chir. Mal. Foie, 1965, *40*, 169.

180. LEBACQ (E.) et DELAER (J.). — Origine des substances antidiurétiques et explication de l'hypernatriurie dans le syndrome de Schwartz-Bartter.
Ann. d'Endoc., 1965, *26*, 375-382.

181. Lee (J.), Jones (J.-J.), Barraclough (M.-A.). — Inappropriate secretion of vasopressin.
Lancet, 1964, *2*, 792-793.

182. Lee (W.Y.), Grumer (H.-A.), Bronsky (D.) and Waldtein (S.-S.). — Acute water loading as a diagnostic test for the inappropriate ADH syndrome.
J. Lab. and Clin. Med. 1961, *58*, 937.

183. Legrand (J.C.), Faye (C.), Chrétien (J.), Dezgrez (P.), et Brouet (G.). Aperçu sur la physiophalologie de la régulation de l'aldostérone au cours d'un syndrome de Schwartz-Bartter.
Ann. Biol. Clin. (Paris), 1968, *26*, 467-486.

184. Lemenager (J.), Pays (M.), Moulin (M.). — Activité antidiurétique au cours d'un cancer bronchique anaplasique (à propos d'une observation de syndrome de Schwartz-Bartter).
J. Franc. Méd. Chir. Thorac., 1966, *20*, n° 7, 775-787.

185. Lemenager (J.), Moulin (M.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter et les troubles endocrimiens au cours des cancers broncho-pulmonaires.
Cah. Coll. Méd. Hop., (Paris), 1969, *10*, (6), 411-417.
aranéoplasiques.

186. Lemieux (G.). — L'hyponatrémie.
L'Union Méd. du Canada, 1970, *99*, 296-302.

187. Lenglet (J.-P), Gharib (C.), Martin (P.), Sassard (C.), Boucher (M.), Alabouvette (G.), Mornex (R.), Tolot (F.). — Etude de la régulation hydro-minérale au cours d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (Schwartz-Bartter). Tentative d'explication de la natriurèse.
Lyon Méd., 1969, *221*, (22), 1321-1326.

188. Leprat (J.). — Les syndromes endocriniens paranéoplasiques. Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Rév. Prat., 1965, *XV*, 2021-2028.

189. Levinsky (N.-G.), Davison (D.-G.) and Berliner (R.-W.). — Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water.
Am. J. Physiol., 1959, *196*, 451.

190. Levinsky (N.-G.) and Lalone (R.C.). — The mechanism of sodium diuresis after saline loading; evidence for a factor other than increased filtered sodium and decreased aldosterone.
J. Clin. Invest., 1963, *42*, 951.

191. Levinsky (N.-G.) and Lalone (R.-C.). — The mechanism of diuresis after saline infusion in the dog.
J. Clin. Invest., 1963, *42*, 1261-1276.

192. Levinsky (N.-G.) and Lalone (R.-C.). — Sodium excretion during acute saline loading in dogs with vena cava constriction.
J. Clin. Invest., 1965, *44*, 565.

193. Levinsky (N.-G.). Non aldosterone influences on renal sodium transport.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, *139*, 295.

194. Levinsky (N.-G.) and Lalone (R.-C.). — The magnitude of natriuresis during saline loads in dog.
Clin. Res., 1968, *16*, 389.

195. Lichardus (B.) and Pearce (J.-W.). — Evidence for humoral natriuretic factor released by blood volume expansion.
Nature (London), 1966, *209*, 407.

196. Lichardus (B.), Plivska (U.), Uhrin (M.), Bardh (T.), Dousa (T), Rudinger (J.), Mitro (A.) and Cort (J.-H.). — On the chemical nature of the natriuretic substance.
III^e Congress of nephrology, Abstracts II, Washington, 1966, 231.

197. Lichardus (B.). — Volume reflex. The experimental model to evidence a probable existence of a natriuretic hormone.
Endocrinologia Experimentalis, 1967, *1*, 181.

198. Lindheimer (M.-D)., Lalone (R.-C.) and Levinsky (N.-G.). — Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expansed.
J. Clin. Invest., 1967, *46*, 256.

199. Lindsey (D.-C.), Barnes (R.-N.). — Hyponatremia probably due to inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with bronchogenic carcinoma.
Southern Med. J., 1962, *55*, 337.

200. Linquette (M.), Fossati (P.) et Meerovich (R.). — Physiopathologie de l'hypertension artérielle. Rôle de l'angiotensine et de la sécrétion d'aldostérone.
Pres. Méd., 1964, *72*, 3201-3206.

201. Linquette (M.) et Leprat (J.). — Les syndromes endocriniens paranéoplastiques
In : Les syndromes paranéoplasiques, Masson édit., Paris, 1965, 82-85.

203. Linquette (M.), Fossati (P.), Lefebvre (J.), Racadot (A.), Voisin (C.). — Sécretion inappropriée d'hormone antidiurétique chez deux malades porteurs de cancers bronchiques à petites cellules. Etude des clearances de l'eau libre et mesure du sodium échangeable.
Ann. Endoc., 1965, *26*, n° 6, 779-780.

204. Linquette (M.), Fossati (P.), Lefebvre (J.), Racadot (A.). — La clearance de l'eau libre dans l'exploration de la fonction antidiurétique.
Actualités endicronologiques, L'expansion scientifique, 1965, sixième série, 1 vol., 232.

205. Linquette (M.), Voisin (C.), Fossati (P.), Lefebvre (J.), Racadot (A.). — Recherche systématique du syndrome de Schwartz-Bartter chez des sujets porteurs de cancers bronchiques.
Lille Méd., 1966, *11*, 2, 188-197.

206. Linquette (M.), Fossati (P.), Racadot (A.), Lefebvre (J.). — Les syndromes paranéoplasiques de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
Journées endocrinologiques de la Pitié (16, 17, 18 mai 1966), sous la direction de Decourt (J.), Gilbert-Dreyfus.
L'Expansion, édit., Paris, 1966.

207. Linquette (M.), Giaux (G.), Fossati (P.). — Les hyponatrémies étudiées par la mesure du Na et du K échangeables.
Lille Méd., 1967, *12*, 371-381.

208. Linquette (M.), Fossati (P.), Lefebvre (J.) et Decoulx (M.). — Classification des hyponatrémies. Intérêt de la mesure du sodium et du potassium échangeables.
Sem. Hôp. Paris, 1967, *43*, 2699-2713.

209. Linquette (M.). — Existe-t-il une hormone natriurétique ?
Pres. Méd., 1968, *16*, 605-606.

210. Linquette (M.), Fossati (P.) et Lefebvre (J.). — Syndrome d'hypersécrétion d'hormone post-hypophysaire et syndrome de Schwartz-Bartter.
Rev. Prat., 1969, *XIX*, n° 15, 2297.

211. Linton (A.), Hutton (I.). — Hyponatremia and bronchical carcinoma, therapy with nitrogen mustard.
Brit. Med. J., 1965, *2* 277-278.

212. Lipscomb (H.S.), Wilson (C.), Retiene (K.), Matsen (F.) and Ward (D.N.). — The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : a case report and characterization of an antidiuretic hormone-like material isolated from an oat cell carcinoma of the lung.
Cancer Res., 1968, *28*, 378-383.

213. Logroscino (D.C.), Ciaccia (A.) Jr, Merelli (B.). — Le sindromi paraneoplastiche del carcinoma broncogeno.
Riv. Pat. Clin. Sper., 1967, *8*, 365-378.

214. De Lorenzi (F.), Maglio (M.), Isola (G.). — Sulle manifestazioni endocrinologiche in caso di neoplasie pulmonari.
Arch. Maragliano Pat. Clin., 1967, *23*, 89-103.

215. Louchart (J.) et Decourt (J.). — Le dosage de l'activité antidiurétique des urines et du sérum et ses applications cliniques.
Actualités Endoc., 1961, 23.

216. Louis (W.J.) and Doyle (A.E.). — The effects of varying doses of angiotensin on renal function and blood pressure in men and dogs.
Clin. Sci., 1965, *29*, 489.

217. Ludwig (G.D.). — Hyponatremia in acute intermittent porphyria due to probable inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Clin. Res., 1961, *9*, 340.

218. Ludwig (G.D.) and Goldberg (M.). — Hyponatremia in acute intermittent porphyria probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, *104*, 710.

219. Lydtin (H.) and Hamilton (N.F.). — Effects of acute changes in left atrial pressure on urine flow in anesthesized dogs.
Am. J. Physiol., 1964, *207*, 530-536.

220. McDonald (S.J.), Schrier (R.W.) and Lauler (D.P.). — Effect of acute extra-cellular expansion on cross-circulated dogs.
Nephron, 1967, *4*, 1.

221. Mach (R.S.), Sousa (R.C.) (de). — Sindrome de Schwartz-Bartter. Secrecion inadecuada de hormona antidiuretica y cancer del pulmon.
Prensa Med. Argent., 1966, *53*, 653-657.

222. Mangos (J.A.), Lobeck (C.C.). — Study of sustained hyonatremia due to central nervous systeme infection.
Pediatrics, 1964, *4*, (34), 503-510.

223. Marks (L.J.), Berde (B.), Klein (L.A.), Roth (J.), Goonan (S.R.), Blumen (D.) and Nabseth (D.C.). — Inappropriate vasopressin secretion and carcinoma of the pancreas.
Am. J. Med., 1968, *45*, 967-974.

224. Martinez-Maldonado (M.), Kurtzman (N.A.), Rector (F.C.) and Seldin (D.). — Evidence for a humoral inhibitor of proximal tubular reabsorption.
J. Clin. Invest., 1967, *46*, 1091.

225. Massry (S.G.), Vorrher (H.), Kleeman (C.R.). — Role of oxytocin in the natriuresis of extra-cellular volume expansion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, *130*, 1276-1279.

226. Le syndrome de Schwartz-Bartter.
Méd. Pratic., 1968, *24*, 6.

227. Menano (H.), Sousa (R.C.) (de), Gil Ferreira (H.). — Estudos sobre a pathogenia da hiponatremia na meningite tuberculosa.
Gaz. Med. Port., 1962, *15*, 53.

228. Mialhe Voloss (C.), Lutz (B.) et Koch (M.B.). — Effet inhibiteur de la dexamethasone sur la sécrétion de vasopressine et dosage de l'hormone antidiurétique.
C. R. Acad. Sc. (Paris), 1967, *264*, 2145.

229. Migueres (J.), Jover (A.), Tonthat (H.), Ranfaing (J.). — Un « syndrome paranéoplasique endocrinien : le syndrome de Schwartz-Bartter ou sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (à propos d'un cas observé au cours d'un cancer bronchique).
Rev. Méd. Toulouse, 1967, *III*, 479-486.

230. Mills (J.H.), Wardener (H.E.) (de), Hayter (C.J.) and Clapham (W.P.). — Studies in the afferent mechanism of the sodium chloride diuresis wich follows intravenous saline in the dog.
Clin. Sci., 1961, *21*, 248.

231. Mion (H.), Boucher (R.), Genest (J.). — Méthodes pour la détermination de l'hormone antidiurétique dans le plasma.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1969, *14*, 213-215.

232. Molina (G.), Gonzales (J.O.), Orozco (J.G.). — Einfluss des antidiuretischen hormons und des furosemid auf den natriumtransport.
Arzneimittelforschung, 1967, *17*, 382-384.

233. Montastruc (P.). — Les facteurs de sécrétion de l'hormone antidiurétique.
G. Méd. de France, 1962, *1*, n° 3, 753-769.

234. Montastruc (P.). — Régulations des mouvements d'eau.
In : *Physiologie*, Ch. Kayer, Flammarion édit., Paris, 1963, 193-246.

235. Montastruc (P.). — Mises au point récentes.
In : *Les hypervasopressinismes réactionnels*, 87e Congrès de l'Assoc. Franç. pour l'avancement des sciences, Thomas édit., Nancy, 1968, 1-252.

236. Moran (W.H.), Miltenberger (F.W.), Shuayb (W.A.) and Zimmermann (B.). — The relationship of antidiuretic hormone secretion to surgical stress.
Surgery, 1964, *56*, 99.

237. Morel (F.). — Action of neurophypophyseal hormones on the active transport of sodium.
In : *Water and electrolyse metabolism*, I I, Elsevier publishing company, J. de Graeff and B. Leijnse édit., 1964, 91.

238. Mornex (R.), Gharib (C.). — Appareil hypothalamo-pituitaire et régulation des mouvements de l'eau.
Cahiers médicaux lyonnais, 1965, *41*, 18, 1549-1571.

239. Mornex (R.), Gharib (C.), Veyrat (A.), Dutruge (Mlle), Bryon (P.A.) et Magnin (J.-M.). — Syndrome de Schwartz-Bartter par tumeur médiastino-pulmonaire. Dosage du matériel antidiurétique et étude d'un facteur humoral natriurétique.
Ann. Endocr. (Paris), 1967, *28*, 391-399.

240. Murakami (M.), Takeda (R.). — Case of vena superior syndrome caused by lung cancer accompanied by hyponatremie.
Jap. J. Clin. Med., 1969, *27*, 1233-1236.

241. Murdaugh (H.V.). — Production of diuresis in hyponatremic edematous states with alcohol.
J. Clin. Invest., 1956, *35*, 726.

242. Nicholson (J.P.) and Zilva (J.F.). — Estimation of extracellular fluid volume using radiobromine.
Clin. Sci., 1960, *19*, 391.

243. Nielsen (B.) and Thorn (N.A.). — Excess urinary excretion antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia.
Acta Neurol. Scand., 1964, *40*, 187.

244. Nyhan (W.L.) and Cooke (R.E.). — Symptomatic hyponatremia in acute infections of the central nervous system.
Pediatrics, 1956, *18*, 604.

245. *L'Œuvre Médicale.* Physiologie de l'hormone antidiurétique. Maloine édit., Paris, mars 1962, n° 1; février 1964, n° 10.

246. Okinasa (S.). — Paraneoplastic syndrome.
Jap. J. Cancer Clin., 1969, *15*, 181.

247. Olson (D.R.). — The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
Arch. Inter. Méd., 1969, *124*, 741.

248. Orloff (J.) and Handler (J.C.). — The cellular mode of action of ADH.
Am. J. Med. 1964, *36*, 686-687.

249. Pariente (R.), Even (P.), Brouet (G.). — Ultra-structure des cancers bronchiques à petites cellules.
Rev. Tuberc. (Paris), 1966, *30*, n° 7-8, 814-818.

250. Peters (J.P.), Welt (L.G.), Sims (E.A.H.), Orloff (J.), Needham (J.). — A salt wasting syndrome associated with cerebral disease
Trans. Ass. Amer. Physician, 1950, *63*, 57-63.

251. Pettinger (W.A.), Talner (L.) and Ferris (T.F.). — Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxoedema.
New Engl. J. Med., 1965, *272*, 362.

252. Pfenninger (A.), Micheli (H.), Muller (A.F.). — Carcinome bronchique et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (Syndrome de Schwartz-Bartter).
Helv. Med. Acta, 1963, *30*, 640-644.

253. Piante (M.), Gharib (C.), Barbe (C.), Gelet (A.), Aimard (G.). A propos d'un nouveau cas de syndrome de Schwartz-Bartter avec manifestations neuropsychiques au cours d'un cancer broncho-pulmonaire anaplasique.
Journ. Méd. Lyon, 1969, *5*, 593.

254. Pocilado (J.P.) et Poyart (C.). — Les hyponatrémies avec antidiurèse inappropriée (syndrome de Schwartz-Bartter).
In : *Les hyponatrémies en réanimation*, Arnette édit., Paris, 1965, 110-132.

255. Portwood (R.M.), Verner (J.V.). — Abnormal water retention associated with carcinoma of the lung.
North Carolina Med. J., 1960, *21*, 106.

256. Poyart (Cl.), Pocilado (J.-P.). — Hyponatrémie avec natriurie par trouble de l'élimination de l'eau libre au cours d'un syndrome de Guillain et Barré.
Rév. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, *9*, 1068.

257. Raymond (J.-P.). — Manifestations endocriniennes parnéoplasiques des cancers bronchiques primitifs.
Thèse Méd. Paris, 1967, N° 596.

258. Raymond (J.-P.), Chretien (J.), Leprat (J.) et Brouet (G.). — Les manifestations paranéoplasiques des cancers bronchiques primitifs : la forme endocrinienne du cancer bronchique.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1968, *22*, 2, 113-141.

259. Razemon (P.), Fossati (P.), Ribet (M.), Gautier (F.), Hassoun (A.), Lefebvre (J.) et Linquette (M.). — Signes graves d'intoxication hydrique révélateurs d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, après résection anastomose pour cancer bronchique de nature épidermoïde.
Lille Méd., 1966, *11*, 2, 198-204.

260. Rector (F.C.), Giesen (A.V.), Kiill (F.) and Seldin (D.W.). — Influence of expansion of extra-cellular volume on tubular réabsorption of sodium independant of changes in glomerular filtration rate and aldosterone activity.
J. Clin. Invest., 1964, *43*, 341.

261. Rector (F.C.), Martinez-Maldonado (M.), Kurtzman (N.A.), (J.C.), Derther (F.) and Seldin (D.W.). — Démonstration of humoral inhibition of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular volume with isotonic saline.
J. Clin. Invest., 1968, *47*, 761.

262. Rector (F.C.) Jr, Brunner (F.P.), Rector (F.C.) and Seldin (D.W.). Mechanism of glomerular tubular balance balance. 1) Effect of aortic constriction and elevated ureterepelvic pressure on glomerular filtration rate, franctionnal reabsortion, transit time and tubular size in the proximal tubule of the rat.
J. Clin. Invest., 1966, *5*, 590.

263. Ress J.R., Rosalki S.B., Maclean (A.D.W.). — Hyponatremia and impaired renal tubular function with carcinoma of the bronchus.
Lancet, 1960, *2*, 1005-1009.

264. Reville (Ph.). — Syndrome d'hypervasopressinisme.
Les Livrets du Médecin, 1969, *6*, 357.

265. Reyes (F.), Loo (H.). — Endocrinologie. II. — Syndrome de Schwartz-Bartter.
Gaz. Méd., 1967, *74*, (5), 837-850.

266. Richet (G.), Ardaillou. — Equilibre hydro-électrolytique normal et pathologie. Journées de réanimation respiratoire du 1-10-1965.
Baillière, édit., 1965.

267. Roberts (H.J.). — The syndrome of hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Ann. Intern. Med., 1959, *51*, 1420.

268. Ross (E.J.). — Hyponatremic syndromes associated with carcinoma of the bronchus.
Quart J. Med., 1963, *32*, 297.

269. Roumagoux (J.), Pirollet (H.), Lacoste (J.), Lesbre (F.), Schmit (J.M.), Durand (J.). — Cancer bronchique anaplasique et syndrome de Schwartz-Bartter (à propos de deux nouvelles observations).
Poumon Cœur, 1965, xxi, 857-865.

270. Roumagoux (J.), Gharib (C.), Durand (J.). — Nouvelle observation du syndrome de Schwartz-Bartter avec dosage de l'activité antidiurétique.
Poumon Cœur, 1967, xxiii, n° 4, 425-437.

271. Roumagoux (J.), Durand (J.), Gharib (C.). — Syndrome de Schwartz-Bartter avec manifestations neuropsychiques au cours de trois cancers anaplasiques du poumon.
Lyon Méd., 1968, *220*, 347-358.

272. Rovit (R.L.) and Sigler (M.H.). — Hyponatremia with herpes simplex encephalitis.
Arch. Neurol., 1964, *10*, 595.

273. Ruch (W.). — Estimation of antidiuretic hormone in the urine of healty subjects and patients with inappropriate secretion of vasopressin (Schwartz-Bartter syndrome).
Acta Endocr. (Kobenhavn), 1967, *54*, 113-121.

274. Sadowski (J.), Morrison (A.L.), Selkurt (E.E.). — Examination of possible renal origin of the humoral factor responsible for saline diuresis in the dog.
Pflueger Arch., 1969, *312*, 99-109.

275. Sandoz, Sousa (R.C.) (de), Delaere (J.). — Inappropriate secretion of vasopressin.
Lancet, 1965, n° 7, 382.

276. Sawyer (W.H.). — Pharmacological characteristics of the antidiuretic principe in a bronchogenic carcinoma from a patient with hyponatremia.
J. Clin. Endocr., 1967, *27*, 1497-1499.

277. Schaison (G.). — Le syndrome de secretion inappropriée d'hormone antidiurétique.
Gaz. Med. France, 1969, *76*, 311.

278. Schambelan (M.), Slaton (P.E. Jr), Murray (J.F.) and Biglieri (E.G.). — Adrenal insufficiency and inappropriate secretion of antidiuretie hormone. Occurence in a patient with carcinoma of the lung.
Arch. Intern. Med., 1969, *124*, 197-201.

279. Scheld (H.P.) and Bartter (F.C.) — An explanation for an experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis.
J. Clin. Invest., 1960, *39*, 248.

280. Schwartz (B.A.), Faye (C.), Seguy (M.). — Etude électro-encephalographique d'une intoxication par l'eau au cours d'un syndrome de Schwartz-Bartter.
Rev. Neurol. (Paris), 1968, *119*, 306-308.

281. Schwartz (W.B.), Bennet (W.), Curelop (S.) and Bartter (F.C.). — A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med., 1957, *23*, 529.

282. Schwartz (W.B.), Tassel (D.), Bartter (F.C.). — Further observations on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
New Engl., J. Med., 1960, *262*, 743.

283. Segar (W.E.), Moore (W.W.). — Hyponatremia. Increased antidiuretic hormone and inappropriate thirst in a patient with bronchogenic carcinoma.
Minn. Med., 1968, *51*, 625-629.

284. Share (L.). — Acute reduction in extra-cellular fluid volume and the concentration of ADH in blood.
Endocrinology, 1961, *69*, 925.

285. Share (L.). — Vascular volume and blood leval of antidiuretic hormone.
Am. J. Physiol., 1962, *202* ,791.

286. Share (L.). — Effets of carotid occlusion and left atrial distinsion on plasma vasopressin titer.
Am. J. Physiol., 1965, *208*, 269-273.

287. Siguier (F.). — Reticulo-sarcome médiastinal et syndrome de Schwartz-Bartter.
Sté Méd. des hôpitaux de Paris. Séance du 26 nov. 1965.

288. Sims (E.A.H.), Welt (L.G.), Orlof (J.) and Needham (J.W.). — Hyponatremia in pulmonary tuberculosis.
J. Clin. Invest., 1950, *29*, 1545.

289. Slessor (A.). — Studies concerning the mechanism of water retention Addison's disease and in hypopituitarism.
J. Clin. Endoctrinol., 1951, *11*, 700.

290. Sousa (R.C.) (de). — Meningite tuberculosea sindroma de Schwartz-Bartter (Contribuiçao para o estudo da sua fisiopathologica).
Tese de Licenciatura, Universidade de Lisboa, 1961.

291. Sousa (R.C.) (de), et Jenny (M.). — Hyponatrémie par dilution dans un cas de carcinome pancréatique.
Schweiz Med. Wschr., 1964, *94*, 930-938.

292. Sousa (R.C.) (de), Delaere (J.), Thorn (A.), Rudler (J.C.) et Mach (R.S.). — Le syndrome de Schwartz-Bartter. Carcinome du poumon avec sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique.

293. Sousa (R.C.) (de), Mach (R.S.). — Syndrome d'antidiurèse inappropriée avec hyponatrémie par dilution.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Paris, 1965.

294. Sousa (R.C.) (de), Delaeres (J.) et Berde (B.). — Inappropriate secretion of vasopressin.
Lancet, 1965, *1*, 436.

295. Sousa (R.C.) (de), Jenny (M.) et Delaere (J.). — Effet diurétique de l'acide éthacrynique dans les états d'hypervasopressinisme.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1966, *11*, 189.

296. Spittle (M.F.). — Inappropriate antidiurétic hormone sécrétion in Hodgkin's disease.
Postgrad. Med. J., 1966, *42*, 523.

297. Sthal (J.), Jahn (H.), Jahn (M.) et Kieny (R.). — Origine hépatique du facteur diurétique et natriurétique produit par stimulation des volorécepteurs intra-thoraciques (respiration en pression négative).
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1968, *162*, 264-266.

298. Stein (R.M.), Abramson (R.G.), Kahn (T.) and Levitt (M.F.) — Effects of hypotonic loading in hydrated dogs : evidence for a saline induced limit on distel tubular sodium transport.
J. Clin. Invest., 1967, *46*, 120.

299. Stormont (J.M.) and Waterhouse (C.). — The genesis of hyponatremia associated with marked ocerhydratation and water intoxication.
Circ. Res., 1961, *24*, 191.

300. Stormont (J.M.) and Waterhouse (C.). — Severe hyponatremia associated with pneumonia.
Metabolism, 1912, *11*, 1181.

301. Stouin (P.G.I.). — Syndrome of ectopic hormone production associated with pulmonary neoplasm.
American review of respiratory diseases, 1965, 92, n° 3, 484-485.

302. Strauss (M.B.), Rosembaum (J.D.) and Nelson (W.P.). — The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolytes.
J. Clin. Invest., 1950, *29*, 1053.

303. Summer (G.L.,) Smythe (C.M.) — Inappropriate antidiuretic hormone secretion.
J. S. Carolina Med. Ass., 1966, *62*, 45 5-460.

304. Tarail (R.), Buchwald (K.W.), Holland (J.F.) and Selawry associated with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma.
Proc. Soc. Expert. Biol. and Med, 1962, *110*, 145.

305. Tata (P.S.) and Buzalkov (R.) — Vasopressin studies in the rat. III : Inability of ethonal anesthesia to prevent ADH decretion due to pain and hemorrhage.
Pflügers Archiv., 1966, *290*, 294.

306. Thibault (Ph.). — Ocytocine et syndrome de Schwartz-Bartter.
Pres. Med, 1966, *38*, 1982.

307. Thorn (N.A.), Transbol I. — Hyponatremia and bronchogenic carcinoma associated with renal excretion of large amounts of antidiuretic material.
Am. J. Med., 1963, *35*, 257.

308. Tisher (C.C.), Seattle (M.D.). — Correction on an inappropriate ADH syndrome by tumor resection.
Arc. Inter. Med. 1968, *121*, 163-168.

309. Tobian (L.), Coffee (K.), McCrea (P.). — Evidence for a humoral factor of non-renal and non-adrenal origin wich influences renal sodium excretion.
Trans. Asso. Amer. Physicians, 1967, *80*, 200-206.

310. Traeger (J.). — Les diurétiques osmotiques.
Rev. Prat., 1965, *XV*, n° 31 bis, 132-135.

311. Traeger (J.), François (B.). — Syndrome de perte de sel au cours des néphrites interstitielles.
Rev. Prat. 1966, *XVI*, 2197-2201.

312. Mesure biologique de la sécrétion ectopique d'hormones par les tumeurs malignes.
Triangle, Journal Sandoz des sciences médicales, 1970, *X*, (O.S.). — Misleading reductions of serum sodium and chloride n° 1.

313. Turner (P). and Williams (R.) — Unexplained steatorrhea in the syndrome of hyponatremia and carcinoma of the bronchus.
Brit. Med. J., 1962, *1*, 287-290.

314. Unger (R.G.), Lochner (J.) and Eisenstraut (A.M.). — Identification of two hormones in a bronchogenic metastasis and the concept of tumor as a hormone sponge.
J. Lab. Clin. Med., 1963, *62*, 1018.

315. Usami (S.) and Peric (B.). — Release of antidiuretic hormone due to common carotid occlusion and its relations with vagus nerve.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1962, *11*, 199-201.

316. Ussing (H.H.) and Zerahn (K.). — Active transport of sodium as the source of electric current in the short circuited isolated frog skin.
Acta Phisiol. Scand., 1951, *23*, 110-127.

317. Utiger (R.D.) Inappropriate antidiuresis and carcinoma of the lung : detection of arginine vasopressin in tumor extracts by immunoassay.
J. Clin. Endocr., 1966, *26*, 970-974.

318. Utz (J.P.), Germain (J.L.), Louria (D.B.), Emmons (C.W.) and Bartter (F.C.). — Pulmonary aspergillosis with cavitation. Iodide therapy associated with an unusual electrolyte disturbance.
England J. Med., 1959, *260*, 264.

319. Vander (A.J.) and Luciano (J.R.). — Neurol and humoral control of renin release in salt depletion.
Circ. Res., 1967, *21*, (11), 69.

320. Van't Hoff (W.) and Zilva (J.F.). — Chromophobe adenoma and hyponatremia.
Clin. Sc., 1961, *21*, 345.

321. Van't Laar (A.). — Hyponatriemie bij broncuscarcinoom.
Ned. Tijdschr. Geneesk, 164, *108*, 50, 2421-2422.

322. Van't Laar (A.). — Wateintoxicatie bij patieem met bronchuscarcinoom.
Ned. Tijdschr Geneesk, 1965, *109*, n° 10, 495-496.

323. Verney (E.B.). — Antidiuretic hormone and the factors which determine its release.
Proc. Roy. Soc. B., 1947, *135*, 25.

324. Vorherr (H.), Shaul (G.), Massry (S.G.), Utiger (R.D.) and Kleeman (C.R.). — Antidiuretic principe in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome.
J. Clin. Endocr., 1968, *28*, 162-168.

325. Vorherr (H.), Kleeman (C.R.) and Hoghough (M.). — Factors influencing the sensitivity of rats under ethanol anesthesia to ADH.
Endocrinology, 1968, *82*, 218.

326. Wakim (K.G.). — Reassesment of the source, mode and locus of action of antidiuretic hormone.
Am. J. Med., 1967, *42*, 394-411.

327. Waldvogel (F.), Sousa (R.C.) (de), Mach (R.S.). — Intoxication à l'eau due à une sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique (Syndrome de Schwartz-Bartter), d'origine idiopatique.
Schweiz Med. Wschr., 1967, *97*, 929-938.

328. Wardneder (H.E.) (de), Mills (I.H.), Clapham (W.F.) and Hayter (C.J.). — Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog.
Clin. Sc, 1961, *21*, 249.

329. Wardener (H.E.) (de). — Control of sodium reabsorption.
Brit. Med. J., 1969, *3*, 611-616.

330. Wardener (H.E.) (de). — Control of sodium reabsorption. Hormonal control of tubular sodium reabsorption.
Brit. Med. J., 1969, *3*, 676-685.

331. Weinstein (H.), Berne (R.M.) and Sachs (H.). — Vasopressin in blood : effect of hemorrhage.
Endocrinology, 1960, *66*, 712.

332. Weiss (H.), Katz (S.). — Hyponatremia resulting from apparently inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1965, *92*, n° 4, 609-616.

333. Welt (L.G.). — Volume receptors.
Circulation, 1960, *21*, 1002-1007.

334. Wesson (L.G. Jr), and Anslow (W.P. Jr). — Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog.
Am. J. Physiol., 1948, *153*, 465.

335. Wesson (L.G. Jr), Anslow (W.P.Jr), Raisz (L.G.), Bolomfy (A.A.), and Ladd (M.). — Effect of sustained expansion of extra-cellular fluid volume upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water excretion in the dog.

Am. J. Physiol., 1950, *162*, 677.

336. Whitelaw (A.G.). — Ultrastructure of on cat cell carcinoma of the bronchus producing an intidiuretic hormone.

Brit. J. Cancer, 1969, *23*, 69-72.

337. Williams (M.J.), Barnes (R.N.), Sommers (S.G.). — Hyponatremia, antidiuretic hormone secretion and oat cell carcinoma of the lung.

Dis. Chest, 1963, *44*, 95.

338. Williams (R.T.). — Carcinoma of the bronchus with hyponatremia and dermatomyosis.

Brit. Med. J., 1963, *1*, 233-236.

339. Winkler (A.W.), Crankshaw (B.F.). — Chloride depletion in conditions other than Addison's diseases.

J. Clin. Invest., 1938, *17*, 1.

340. Wright (F.S.), Davis (J.O.), Johnston (C.I.) and Howards (S.S.). — Renal sodium excretion after volume expansion with saline and blood.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, *128*, 1044-1051.

344. Wright (F.S.), Brenner (B.M.), Bennet (C.M.), Keinowitz (R.I.), Berliner (R.W.), Schrier (R.W.), Verroust (D.), Wardener (H.E.) (de), and Holzgreve (H.). — Failure to demonstrate a hormonal inhibitor of proximal sodium reabsorption.

J. Clin. Invest., 1969, *48*, 1107-1113.

342. Wrong (O.). — The relationship between water retention and electrolyte excretion following administration of antidiuretic hormone.

Clin. Sc., 1956, *15*, 401.

343. Yoshida (S.), Motohashi (K.), Ibayashi and Okinaka (S.). — Method for the assay of ADH in plasma, with a note on the antidiuretic titer of human plasma.

J. Lab. Clin. Med., 1963, 62, 279.

344. Zak (G.), Brun (C.) and Smith (H.W.). — The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state.

J. Clin. Invest., 1954, *33*, 1064.

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction 17
Historique 19

Chapitre I

Rappel sur le métabolisme de l'eau et la physiologie de l'hormone antidiurétique.

I - Répartition de l'eau dans l'organisme 23
II - Régulation du métabolisme de l'eau 25
III - Physiologie de l'hormone antidiurétique 27

Chapitre II

Observations personnelles

Observation n° 1 37
Observation n° 2 47
Observation n° 3 51

Chapitre III

Revue générale de la Littérature

A. - Données étiologiques 71
B. - Données cliniques 73
C. - Données biologiques 76

I - Anomalies électrolytiques statiques 76
II - Epreuves dynamiques 78
III - Mise en évidence directe de l'hypersécrétion de vasopressine 82
D. - Données évolutives 83

CHAPITRE IV

A. - Physiopathoogie du trouble hormonal 89
B. - Physiopathologie du trouble biologique 97

CHAPITRE V

A. - Hypervasopressinismes autonomes 113
B. - Hypervasopressinismes réactionnels 114
C. - Hypervasopressinismes secondaires 117

CHAPITRE VI

Conclusions pratiques - diagnostic et traitement .. 123

Conclusions 127

Bibliographie 129

R I
IMPRIMERIE
4, place de la Daurade
31 - TOULOUSE
1970